UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 - N° 152

ANTIBIOTIQUES ET VITAMINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 21 Novembre 1955

PAR

Jean-Marie-Louis DEBRUGE

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Lille (Nord), le 21 Mai 1929.

Examinateurs de la Thèse :

MM. TRAISSAC, professeur ..... *Président*

TAYEAU, professeur.....

MOUSTARDIER, professeur..... *Juges*

LAVIGNOLLE, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0031

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 – N° 152

ANTIBIOTIQUES ET VITAMINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 21 Novembre 1955

PAR

Jean-Marie-Louis DEBRUGE

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Lille (Nord), le 21 Mai 1929.

Examinateurs de la Thèse :

MM. TRAISSAC, professeur ..... *Président*

TAYEAU, professeur..... } *Juges*

MOUSTARDIER, professeur..... } *Juges*

LAVIGNOLLE, agrégé..... } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N. BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSE
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLEE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN, LENG-LEVY, MORETTI, LAVIGNOLLE, MARTIN-DUPONT, DAVID-CHAUSSE, J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS, DARMAILLACQ
Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERE CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPEE
Electro-radiologie	LACHAPELLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologi	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE FAUGERE
Puériculture	VERGER PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR, CHAVANNAZ, TINGAUD, LAPORTE, DARMAILLACQ
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN, LEVY, MORETTI, DAVID-CHAUSSE, RIVIERE, MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE,

INTENDANT GÉNÉRAL DE 2e CLASSE DU CADRE DE RÉSERVE

A MA MÈRE

En témoignage de ma filiale reconnaissance.

A MA FEMME

Je dédie ce modeste travail. A elle tout mon amour.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec mes pensées affectueuses.

A MES SŒURS - A MES BEAUX-FRÈRES

En toute affection.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur DEBENEDETTI

DIRECTEUR DU SERVICE DE SANTÉ DE LA IV[e] RÉGION MILITAIRE

Il nous a accueilli avec une extrême bienveillance toujours souriante; il nous a guidé tout particulièrement dans nos études.
Nous avons eu la joie de recueillir son enseignement et ses conseils. Il nous a révélé et appris l'admirable apostolat qu'est la médecine militaire.
En témoignage de notre respectueuse et profonde admiration.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL GIRAUD

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DES GENETTES

A MONSIEUR LE MÉDECIN COLONEL MAUVAIS

MÉDECIN CHEF DE L'HÔPITAL MILITAIRE ROBERT-PICQUÉ

Il nous a toujours été de grand conseil en nous faisant profiter de son expérience et de son esprit médical éclairé.
A lui notre gratitude et notre profond respect.

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE DESANGLES

CHEF DU DÉTACHEMENT
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE BORDEAUX

Il fut pour nous un guide jeune et dynamique et un conseiller judicieux en tous les domaines.
Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT TASEI

CHEF DU SERVICE DE DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE ROBERT-PICQUÉ

Pendant plusieurs années, il fut pour nous un maître et un grand ancien. Il se dévoua sans compter à notre enseignement, tout en sachant comprendre notre jeunesse. Il ne nous refusa jamais son aide.
Qu'il trouve ici l'expression de toute notre gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT GENDRE

CHEF DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE
ET DU SERVICE DES CONTAGIEUX
DE L'HÔPITAL MILITAIRE ROBERT-PICQUÉ

Il nous a toujours facilité nos recherches dans son laboratoire.
Qu'il nous soit permis de le remercier de son accueil et de ses précieux conseils.

A MONSIEUR LE MÉDECIN CAPITAINE PALLAS

CHEF DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE ROBERT-PICQUÉ

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous apporta une aide précieuse.

A TOUS NOS MAITRES

DE L'HOPITAL MILITAIRE ROBERT-PICQUÉ

A NOS MAITRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE

DE BORDEAUX ET DE LYON

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAVIGNOLLE

AGRÉGÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Avec nos vifs remerciements pour l'enseignement profond qu'il nous a toujours dispensé d'une façon si agréable.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MOUSTARDIER

MÉDECIN DES HÔPITAUX COLONIAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE FRANÇAISE

MÉDAILLE DE LA FRANCE LIBRE

CHEVALIER DU MÉRITE MARITIME

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

OFFICIER D'ACADÉMIE

Auprès de lui nous avons trouvé l'accueil le plus encourageant .
Nous lui sommes très reconnaissant des directives qu'il a bien voulu nous donner.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TAYEAU

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Avec notre gratitude pour les conseils judicieux et l'aide bienveillante qu'il nous a prodigués.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F.-J. TRAISSAC

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse.
Au cours de l'élaboration de celle-ci, il n'a ménagé ni son temps, ni sa peine pour nous guider.
Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

PRÉFACE

A l'issue de nos études médicales, guidées pas à pas par nos éminents Maîtres des Facultés de Lyon et de Bordeaux, nous nous sommes, comme beaucoup, trouvé quelque peu désemparé devant le choix et la création d'un travail inaugural consacrant sept années de labeur.

Heureusement, nous avons trouvé autour de nous encouragements, conseils et aide toujours largement prodigués.

Au seuil de cet exposé, c'est pour nous un agréable devoir que de témoigner notre gratitude à tous ceux qui nous ont soutenu dans cette tâche.

Notre reconnaissance va d'abord au Médecin Commandant Grenier de Cardenal, Professeur de Bactériologie à la Faculté française de Médecine de Beyrouth, ex-Chef du Laboratoire de Bactériologie et du Service des Contagieux de l'Hôpital militaire Robert-Picqué, à Bordeaux.

Nous lui devons beaucoup :

Non seulement il nous initia à la bactériologie et sut nous la faire aimer, mais aussi il nous dirigea vers des recherches qui sont à l'origine de ce modeste ouvrage.

Nous lui devons plus encore :

Educateur d'une vaste érudition, honnête homme dans le sens le plus classique du terme, le Commandant Grenier de Cardenal, toujours soucieux du devenir du jeune étudiant inexpérimenté que nous étions, savait s'évader du domaine de la spécialité, pour prodiguer à son élève, en bien des circonstances, les conseils éclairés d'un Maître et d'un ami.

Lors de son départ, nous avons poursuivi nos recherches avec l'aide de M. le Docteur Bentégeat, Médecin Biologiste des Hôpitaux, qui nous reçut toujours avec bienveillance dans son Laboratoire de l'Hôpital des Enfants, et nous prodigua largement les conseils dont nous le remercions vivement ici. Nous lui devons aussi de nous avoir confié ensuite à M. le Docteur Chabbert, Chef de Service à l'Institut Pasteur de Paris.

Ce dernier voulut bien trouver, au milieu de ses multiples charges, le temps de nous diriger toujours avec précision malgré la distance. Il eut même l'obligeance de poursuivre nos travaux dans son laboratoire de l'Institut Pasteur, en nous faisant toujours profiter de ses résultats.

A lui vont tous nos remerciements et toute notre reconnaissance.

Nous avons éprouvé quelques difficultés dans l'élaboration des parties chimiques de cet exposé. M. le Docteur Neuzil, Maître de Conférences agrégé de Biochimie médicale à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux, nous guida dans ce domaine. Nous lui en exprimons notre vive gratitude.

Enfin, nous remercions sincèrement M. le Docteur Blau, attaché médical des Laboratoires Roche, qui, très rapidement, nous procura les textes des travaux étrangers dont nous avions besoin, ainsi que les produits nécessaires à nos expériences.

ANTIBIOTIQUES
ET
VITAMINES

INTRODUCTION

Les connaissances, relativement récentes, sur les vitamines constituent déjà de très vastes chapitres dans les traités de chimie biologique. Leur domaine s'amplifie chaque jour et il est devenu classique d'étudier les rapports qui existent entre ces vitamines et d'autres substances — les unes provenant de l'organisme (les enzymes, les hormones), les autres apportées de l'extérieur (les médicaments).

Nous nous sommes proposé d'étudier les rapports entre les vitamines et les antibiotiques.

Question d'actualité s'il en est, puisque le médecin a de plus en plus tendance, de nos jours, à les associer dans une même thérapeutique et que la pharmacopée met à notre disposition des spécialités associant vitamines et antibiotiques.

Nous nous sommes donc livré à une série d'expériences dans le Laboratoire de Bactériologie des Médecins Commandants Grenier de Cardenal et Gendre, à l'Hôpital militaire Robert-Picqué. Nous avons eu le plaisir de poursuivre notre expérimentation sous la direction d'Y. Chabbert à l'Institut Pasteur de Paris. Ceci nous a permis d'étayer plus sûrement nos conclusions.

Nous préciserons tout d'abord le sens que nous entendons

donner aux termes de « vitamine » et « antibiotique », utilisés au cours de notre exposé.

Pasteur et Joubert avaient émis la possibilité d'utiliser dans un but thérapeutique certaines « bactéries communes » ayant les propriétés de modifier le pouvoir pathogène des bactéridies charbonneuses. En 1889, Villemin donna le nom d' « antibiose » à ce phénomène, d'où le terme actuel d' « antibiotique ».

On donnait, au début, le nom d'antibiotique à toute substance s'opposant à la vie. Waksman, le premier, fixa le sens du mot selon la définition suivante : « Un antibiotique est une substance chimique produite par un microorganisme ayant la propriété d'inhiber la croissance et même de détruire des bactéries d'une manière spécifique » (cité par Janot et Keufer [63]).

Plus tard, la définition de ces substances fut complétée par la nouvelle condition « d'agir en solution diluée ». Dès 1951, au contraire, de nouvelles découvertes ont eu tendance à élargir à nouveau le sens du terme. Certains antibiotiques, en effet, sont aujourd'hui préparés synthétiquement, la chloromycétine par exemple; d'autres sont extraits de végétaux supérieurs, tels la citrinine extraite de *Crotalaria crispata.* Aussi, a-t-on tendance, à l'heure actuelle, à grouper sous le vocable d'antibiotique toute substance de toute nature et de toute origine ayant un pouvoir contre la vie ou contre la multiplication de microorganismes, ayant en somme un effet bactéricide ou bactériostatique.

Nous adopterons dans cet exposé cette définition et nous engloberons sous ce même terme à la fois les agents mycéliens, bactériens, végétaux et les produits chimiques tels que les sulfamides, les sulfones, le P. A. S., l'I. N. H... Il nous sera peut-être reproché un tel abus de langage, mais, pour la commodité de l'exposé, nous demanderons au lecteur de bien vouloir admettre une fois pour toutes ce sens très général.

La définition du mot « Vitamine », au contraire, n'a subi que peu de transformations depuis le sens primitif qui fut donné par Casimir Funk : « Amines nécessaires à la vie ».

La notion principale qui frappa les premiers chercheurs fut la dose infime à laquelle ces vitamines étaient actives. C'est pourquoi l'idée vint de les comparer à des biocatalyseurs et de les mettre au même rang que certains oligo-éléments. On pouvait dire qu'elles servaient, comme ces derniers, véritables concurrents en petitesse, à activer les réactions au sein des cellules et aboutissaient à la libération et à l'utilisation intégrale de l'énergie apportée par les éléments primordiaux à la manière de ces biocatalyseurs. Or, un catalyseur agit sur la vitesse de réaction, mais se retrouve intact à la fin de celle-ci. La plupart des vitamines, au contraire, se détruisent après utilisation.

La deuxième notion fut celle d'une impossibilité de synthèse dans l'organisme, ce qui implique comme corollaire une troisième notion, celle de « substance indispensable ».

Cependant, les vitamines ne sont pas toutes intégralement constituées dans la ration alimentaire; alors que certaines sont ingérées, toutes prêtes à être utilisées, comme la vitamine E, ou même sous forme de composés chimiques assez proches de leur stade définitif, tel le carotène se transformant en vitamine A, d'autres peuvent être synthétisées au niveau du tube digestif par des bactéries spécifiques. Aux dires des auteurs qui ont fait cette découverte chez certains ruminants, cette synthèse pourrait même se faire au niveau des tissus, sans l'intermédiaire de micro-organismes [107, 108].

Si la synthèse intra-organique présente un réel intérêt, il n'en demeure pas moins que les molécules ingérées dans la ration quotidienne sont strictement indispensables à cette synthèse. La synthèse de la vitamine P. P., par exemple, exige l'apport à l'organisme du tryptophanne.

Cette notion d'apport, indispensable a dépassé de nos jours le cadre étroit des vitamines. L'étude des carences

minérales nous a montré le caractère également indispensable d'autres substances qu'il n'est pas cependant possible de nommer vitamines. Quelques auteurs ont même qualifié certains acides gras, tel l'acide linoléique, et certains composés, comme la choline, d'authentiques vitamines, puisqu'ils leur ont donné respectivement le nom de vitamine F et de vitamine J.

D'autres auteurs auraient préféré englober toutes ces substances indispensables sous un même terme, celui de « Nutrient » par exemple (B. P. JENSEN (*)).

Dans notre travail, nous ne parlerons que des vitamines au sens classique du terme, et nous éviterons (dans la mesure du possible) d'y ranger d'autres substances pour lesquelles cette appellation pourrait sembler discutable.

(*) Méthodes nouvelles de dosage dans le domaine des acides aminés et des vitamines. *Exp. ann. Biochim. méd.*, 1949, **10**, 51.

PLAN DE L'EXPOSÉ

PREMIÈRE PARTIE

Antibiotiques et vitamines : opposition d'action.

Chapitre premier. — Antagonisme direct : icélomorphisme.

Chapitre II. — Antagonisme indirect : avitaminose par antibiothérapie.

DEUXIÈME PARTIE

Antibiotiques et vitamines : similitude d'action.

Chapitre premier. — Revue générale des travaux relatifs a cette hypothèse.

Chapitre II. — Expérimentations personnelles.

Conclusions générales.

PREMIÈRE PARTIE

ANTIBIOTIQUES ET VITAMINES

OPPOSITION D'ACTION

CHAPITRE PREMIER

ANTAGONISME DIRECT : L'ICÉLOMORPHISME OU HYPOTHÈSE BIOCHIMIQUE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES SUR LES MICRO-ORGANISMES

Le point de départ des études biochimiques de l'action thérapeutique des antibiotiques fut la découverte de l'analogie structurale moléculaire de deux substances d'actions strictement opposées vis-à-vis de certains germes.

Nous voulons parler du sulfamide et de l'acide *p*-aminobenzoïque.

Rappelons en quelques mots l'histoire de cette découverte :

En 1935, après que Domagk eut reconnu le haut pouvoir antistreptococcique d'un colorant azoïque, le prontosil, J. Trefouel, Mme Trefouel, Nitti et Bovet démontrèrent qu'un fragment de la molécule de ce corps était seul responsable de l'activité du médicament : il s'agissait du *p*-aminophénylsulfamide.

C'est alors que Stamp et Camb signalèrent l'action neutralisante des sulfamides par certains corps microbiens. Woods, puis plus tard Kuhn, retrouvèrent cette action dans des autolysats de levures et isolèrent ainsi une substance de formule chimique très voisine de celle des sulfamides : l'acide *p*-aminobenzoïque (fig. 1).

p-aminophénylsulfamide acide *p*-aminobenzoïque

Fig. 1.

Or, ce dernier corps est un véritable facteur de croissance pour la plupart des bactéries. Tant par la nécessité absolue de sa présence dans les milieux de cultures pour assurer la survie de certaines espèces que par l'infime quantité des doses actives, cette substance pouvait donc être considérée comme jouant un rôle de vitamine. Aussi, l'acide *p*-aminobenzoïque (P. A. B.) fut-il appelé par certains auteurs la vitamine H'.

Mc Intosh et Whitby émirent l'hypothèse que le sulfamide ne pouvait agir sur des germes très différents que parce qu'il frappait chacun d'eux selon un processus identique. Tout se passe comme s'il bloquait l'activité d'un facteur de croissance commun à tous ces germes en formant avec lui un composé chimique physiologiquement inutilisable. Déjà, Machebœuf, ancien Professeur de la Faculté de Médecine de Bordeaux, écrivait : « La vitamine H', autrement dit l'acide *p*-aminobenzoïque, s'unissant à un protéide convenable pour constituer un enzyme indispensable à la reproduction de certains microbes, le *p*-aminosulfamide, peut l'arracher au protéide en se substituant à lui pour former une cénapse protéide-sulfamide qui n'a pas l'activité enzymatique nécessaire à la multiplication microbienne. Inversement, le pouvoir bactériostatique du sulfamide est annihilé par la vitamine H' ». Autrement dit, les interactions peuvent se représenter selon l'équation suivante établie par Woods et Fildes [41] :

(P. A. B.-protéide) + Sulfamide ⇆ (Sulfamide-protéide) + P. A. B.

Cette équation réversible nous fait clairement comprendre que le P. A. B., ajouté en concentration convenable dans une culture microbienne arrêtée par un sulfamide, déplace l'équilibre de la droite vers la gauche, permet de nouveau la croissance des germes et manifeste ainsi ses propriétés antisulfamides.

Sulfamide et acide *p*-aminobenzoïque n'agissent sur les bactéries dans des sens strictement opposés que du fait de la similitude de leur architecture moléculaire. Ce phénomène fut appelé « isomorphisme ».

Comme le fait remarquer Paget dans son exposé de 1946 sur les antivitamines [85], il faut rapprocher ces faits observés « des résultats obtenus par Tayeau dans ses recherches sur l'action des saponosides cyclopenténophénanthréniques et des sels biliaires sur le sérum sanguin ». Nous relevons en effet, dès 1944, cette phrase de Tayeau dans sa thèse de Doctorat en Médecine [100] : « ... le sel biliaire qui a chassé le cholestérol des protéides se fixe à sa place en formant de nouvelles cénapses protéides-sels biliaires. ... Nous ne voudrions pas manquer de rapprocher les résultats que nous avons obtenus concernant l'action des saponosides, puis des sels biliaires sur le sérum sanguin, des récentes recherches sur les antivitamines... » L'auteur emploie déjà les termes évocateurs d' « isomorphisme » ou de « syncristallisation ».

En réalité, le terme d'isomorphisme n'est pas exact, et plus tard Machebœuf proposa avec juste raison celui d'icélomorphisme [71] : « Dans la plupart des cas, il n'y a pas d'isomorphisme vrai, mais ressemblance architecturale partielle ». En effet, le terme d'icélomorphisme de ἴκελος (semblable) et μορφπ (forme) convient mieux, car la vitamine H' et le sulfamide ne sont que des corps semblables et non identiques.

Il était séduisant de généraliser cette conception de l'icélomorphisme, qui faisait d'un antibiotique une antivitamine, et Knicht allait jusqu'à dire : « la puissance de cette

méthode consiste à bâtir délibérément des modes de substances inhibitrices d'après la structure des facteurs de croissance ».

Il faut noter immédiatement que les recherches dans ce domaine n'ont pas toujours été couronnées de succès. Toutefois, nous avons cru intéressant de rapporter ici les résultats de ces tentatives.

Dans le groupe des vitamines B, nous avons relevé les cas suivants :

En 1943, Wooley [115] et White (cité par Brouqui [14]), travaillant sur la molécule de **vitamine B_1** (aneurine ou thiamine), remplacent le noyau thiazole par celui de la pyridine et obtiennent ainsi un composé qui conserve encore une grande analogie chimique avec la molécule initiale. Il s'agit de la pyrithiamine. Cette nouvelle substance a bien la propriété d'arrêter la multiplication des bactéries tributaires de ce facteur de croissance et se trouve sans effet sur les germes capables de synthétiser ce dernier.

L'exemple de la **vitamine B_2** (riboflavine) est plus frappant encore : Madinaveitia [72], étudiant l'activité de certains antimalariens, utilise des micro-organismes autres que les hématozoaires, mais plus aisément manipulables. C'est ainsi qu'il choisit *Lactobacillus casei,* particulièrement sensible à l'action inhibitrice de ces antimalariens, tels que la Mépacrine (atébrine), le 2666, le 3349 (*), le 3502...

L'auteur est surpris de voir que ces substances puissamment actives contre *Lactobacillus casei* perdent ce pouvoir par l'adjonction de riboflavine. Or, tous ces composés ont une formule chimique semblable; ce phénomène particulièrement flagrant dans le cas de la riboflavine et de la mépacrine, apporte un nouvel argument en faveur de l'antagonisme par icélomorphisme.

(*) Courbe d'inhibition d'action du 3349 par la riboflavine, p. 63.

Des expériences analogues ont été faites avec **l'acide pantothénique** [74]. Il a été possible, en effet, de synthétiser de nombreux métabolites apparentés à cette vitamine, par exemple du type pantoyltaurine, mais d'action totalement opposée. Il s'agit de véritables inhibiteurs de pousse de tous les micro-organismes tributaires de l'acide pantothénique. La preuve de cet antagonisme tient dans le fait que l'action est réversible, car l'adjonction de la vitamine dans les milieux de cultures annihile l'effet de ces métabolites. Tout comme pour les sulfamides, les bactéries peuvent secondairement devenir résistantes à ces antivitamines. D'autres substances sont encore actives sur les micro-organismes : l'acide ω-méthylpantothénique et l'acide hydroxypantothénique ont été expérimentés sur de nombreuses bactéries dès 1940 par Michels.

Vitamines P. P. et **B_6**. — Depuis la découverte du plus puissant des tuberculostatiques que nous possédions aujourd'hui, l'hydrazide de l'acide *iso*nicotinique, l'analogie de structure existant entre ce corps et l'amide nicotinique ou la pyridoxine n'avait cessé de frapper l'esprit des chercheurs (Chorine [25]). Cette analogie leur faisait supposer que, là encore, il fallait sans doute admettre la possibilité d'inhibition compétitive entre ces substances et y rechercher l'explication du rôle antibactérien de ce médicament vis-à-vis du bacille tuberculeux. C'est dans ce sens que s'orientèrent les premiers travaux sur l'action de l'I. N. H. Hélas, les recherches effectuées en laboratoire semblèrent n'apporter que des résultats contradictoires. Ainsi, la réversibilité de l'action du bactériostatique ne put être constatée ni dans le cas de l'amide nicotinique, ni dans celui de la pyridoxine. Cependant, Boone et Woodward [11] montrèrent que certains micro-organismes autres que le B. K. pouvaient être inhibés par l'isoniazide, à la condition d'effectuer la culture en milieu dépourvu de vitamine B_6, et que, d'autre part, cette inhibition pouvait être

totalement annulée par l'apport de cette même vitamine B_6, mais à forte concentration. De même, Si Sella montra qu'une forte concentration de pyridoxine pouvait permettre le développement du B. K. malgré la présence d'I. N. H. Plus récemment, enfin, Collizi et Garattini rapportèrent la preuve d'un antagonisme partiel mais existant *in vitro* dans le cas de la vitamine P. P. (cité par Neuzil et Segonne [82, 83, 97]).

Avec le **mésoinositol** (vitamine I), nous trouvons encore des antagonismes entre ce corps et cette fois un antibiotique mycélien : la streptomycine [74]. Celle-ci est formée de deux constituants : la streptidine et la streptobiosamine. La streptidine est le diguanidino-1, 3-tétrahydroxy-2, 4, 5, 6-cyclohexane. Anon, en 1947, fit remarquer que cette molécule de streptidine se scindait dans l'organisme en donnant un *méta*diaminoinositol. L'analogie chimique de ce corps avec le *méso*inositol est d'autant plus troublante que le lipositol (dérivé de l'inositol et facteur de croissance comme lui), supprime l'activité antibactérienne de la streptomycine (Rhymer, 1947).

Un autre cas d'icélomorphisme concernant le *méso*inositol nous est fourni par l'activité insecticide de l'hexachloro-γ-cyclohexane ou gammexane étudiée par Slade. Cet auteur, frappé par l'identité de configuration spatiale de la formule de ce corps avec celle du *méso*inositol, en déduisit aussitôt que le gammexane agissait comme une antivitamine de ce facteur de croissance nécessaire aux insectes.

Cette opposition entre gammexane et *méso*inositol aurait également été étudiée pour la même raison par Kirkwood et Philips sur les levures (*in* Martin [74]). Mais cette hypothèse d'antagonisme compétitif s'avéra fausse dans ce cas particulier. En réalité, la configuration moléculaire du gammexane est celle du *muco*inositol et non celle du *méso*inositol. Bijwoet (cité par Posternak [88]) a relevé cette

confusion en étudiant la structure dans l'espace des hexachlorocyclohexane par la méthode des diagrammes de diffraction des rayons X par les isomères à l'état cristallin et par diffraction électronique des isomères sous forme de vapeurs.

C'est plutôt le deltexane (isomère en δ) qui comporte la même structure moléculaire que le *méso*inositol. Il faut pourtant reconnaître que ce corps est dépourvu de toute action insecticide.

A partir d'une vitamine un peu moins connue, la **biotine** (vitamine H_1), on synthétisa la desthiobiotine, qui est une « antibiotine » pour *Lactobacillus casei*. Son action *in vitro* est réalisée à la concentration de 10^{-7}. Par contre, elle joue le rôle de vitamine pour nombre d'autres micro-organismes, et la réversibilité de la réaction par adjonction de biotine n'a pas été démontrée sur les cultures de *Lactobacillus casei* (*in* Martin [74]).

Un acide sulfonique de la biotine, analogue à la desthiobiotine, a été obtenu par Duschinsky et Rubin, en 1948, avec un certain pouvoir antibactérien. La biotine sulfonée, qui a une action encore beaucoup plus étendue sur les micro-organismes, est aussi une véritable « antibiotine » pour *Lactobacillus casei, Lactobacillus arabinosus* et même *Staphylococcus aureus*. En 1952, Dittmer et English préparèrent également des dérivés sulfonés de la biotine ayant à peu près les mêmes effets antibactériens. Malheureusement, ces auteurs ne disent pas s'ils ont obtenu des réactions de réversibilité.

Toujours dans la série B, examinons maintenant le groupe hématopoïétique **B_{12}**, **P. A. B.** et **acide folique.** Ces trois vitamines sont toutes antagonistes des sulfamides.

Nous ne reviendrons pas ici sur le couple P. A. B.-sulfamide déjà décrit plus haut.

L'acide folique, ou vitamine Bc, aurait en effet la possibilité d'annihiler l'effet bactériostatique des sulfamides sur

de très nombreuses cultures. Or, nous savons que l'acide *p*-aminobenzoïque est un stade intermédiaire, indispensable dans la synthèse de cette vitamine. On est donc en droit de penser que c'est à ce stade moléculaire que l'acide folique serait actif.

En ce qui concerne la vitamine B_{12}, les expériences de Shives, en 1950 (*in* Martin [74]) mettent en évidence une action manifeste antagoniste de cette vitamine pour les sulfamides. Mais, là encore, cette action d'antagonisme pourrait être indirecte; cette vitamine agissant comme catalyseur dans l'utilisation du P. A. B. par les micro-organismes.

En dehors des sulfamides, Ershoff, en 1950, montra une action d'opposition de la cobalamine (vitamine B_{12}) sur les qualités antimicrobiennes de l'atébrine. Ce phénomène ne semble pourtant pas devoir être rattaché à une analogie de structure.

Hallinger, Silber et Neumann, en 1954 [53], utilisant le diméthyl-5, 6-benzimidazol et le diméthyl-1, 2-diamino-4, 5-benzène, corps assez voisins d'une partie de la molécule de la vitamine B_{12}, leur trouvèrent une activité bactériostatique intense *in vitro* en milieu du Dubos à l'égard de *Mycobacterium tuberculosis* aux taux d'inhibition de 16 γ par cm^3 pour le premier et de 33 γ par cm^3 pour le deuxième...

Des cas aussi intéressants d'icélomorphisme se retrouvent également dans le groupe des vitamines liposolubles.

Ainsi, pour la **vitamine K,** nous relevons les deux exemples suivants :

Woolley [115] (*in* Martin [74]), le premier, montre l'action inhibitrice de certaines substances obtenues à partir de corps analogues à la vitamine K par une légère modification de la formule de celle-ci. Or, cette fois, l'effet peut être inversé par l'adjonction de vitamine K en plus grande

concentration. Ces produits, tels que le méthyl-2-naphtoquinone 1, 4 et surtout le dichloro-2, 3-naphtoquinone 1, 4 sont très actifs sur de nombreuses bactéries testées par l'auteur. Le pouvoir chimiothérapique de ces antivitamines K en a fait aujourd'hui de puissants antimalariens; par exemple, l'hydroxy-2-naphtoquinone-1, 6 contre les formes exoérythrocytaires et l'hydroxy-2-décalylpropyl-3, β-naphtoquinone-1, 4 contre les sporozoïtes. Citons enfin le méthoxy-2-naphtoquinone-1, 4 dont l'action antifungique est considérable.

Plus récemment, on a étudié les rapports existant entre la vitamine K et l'iodinine [74, 115].

L'iodinine est un antibiotique d'origine bactérienne sécrété par *Chromobacterium iodinum*. Sa formule chimique est semblable à celle du phtiocol, et son action antibactérienne est élevée, puisqu'elle se manifeste encore contre le streptocoque hémolytique à la concentration de $1.2^{10^{-6}}$. Cette fois encore, cette action bactériostatique est annihilée par les antagonistes correspondants qui sont tous des corps voisins de la vitamine K (exemple : la quinizarine). Mc Ilwin, utilisant une préparation de vitamine K_1, la trouva même capable d'inhiber partiellement l'action de l'iodinine.

Ceci lui permit d'émettre l'hypothèse selon laquelle certains des dérivés des naphtoquinones et même le phtiocol sont de véritables facteurs de croissance pour certains micro-organismes. L'iodinine, de formule semblable, est capable d'inhiber la croissance de ces micro-organismes par compétition avec ces substances.

Mais la liste des vitamines n'est pas close et, comme nous l'avons décrit plus haut, il est possible que certains « Nutrients », comme des acides aminés ou des acides gras, qualifiés aujourd'hui de substances indispensables, prennent rang un jour dans cette grande famille.

A ce moment-là, il est probable que les cas d'icélomor-

phisme seront encore plus nombreux. Envisageons seulement l'exemple de la choline, nommée déjà vitamine J par certains auteurs.

La **choline** provient de la transméthylation de la méthionine sur l'aminoéthanol dans l'organisme. Or, il existe un véritable antagonisme entre la *l*-pénicillamine et l'aminoéthanol.

Wilson et du Vigneaud (*in* Martin [74]) essayèrent d'inhiber l'action bactériostatique de la pénicilline avec des dérivés sulfamido-acides de la choline : la sulfocholine, comme tous les autres dérivés, se montra sans action.

Plus tard, l'étude porta sur le diméthylaminoéthanol et le monométhylaminoéthanol qui, cette fois, furent actifs dans ce sens. La choline elle-même fut considérée comme pouvant partiellement inhiber l'action de la pénicillamine. Finalement, on admit que l'aminoéthanol était le plus puissant des antagonistes de la pénicillamine.

L'aminoéthanol se transformant en choline dans l'organisme, il était normal de considérer que l'action bactériostatique de la *l*-pénicillamine reposait sur son antagonisme avec ce facteur de croissance. Là encore, il était logique de penser que cet antibiotique agissait en se substituant à cette vitamine aux dépens des germes.

Ce cas n'est pas unique et d'autres exemples d'antagonismes chimiques pourraient fort bien encore prendre place ici, bien qu'ils soient moins certains : tels les rapports existant entre certains antibiotiques (gramicidine et tyrocidine, qui constituent la tyrothricine) et quelques acides aminés indispensables (leucine, isoleucine, valine...) dont les isomères de la série « D » se trouvent présents dans ces antibiotiques et qui seraient des inhibiteurs de croissance pour de nombreux germes [63]. Il en serait de même des rapports d'antagonisme entre l'acide *p*-aminosalicylique d'effet thérapeutique indiscuté actuellement et l'acide salicylique exerçant, selon Bernhein, une grande stimulation

de la fonction respiratoire du B. K. (cité par Neuzil [83]).

En terminant cette liste de cas d'icélomorphisme, nous nous devons de signaler quelques arguments cliniques en faveur de cette hyothèse.

Voici quelques exemples particulièrement intéressants au sujet de l'I. N. H., antagoniste des vitamines P. P. et B_6 [97].

Mac Connel et Cheetnam rapportent l'observation d'un syndrome pellagreux chez un sujet traité par l'I. N.H., guéri très rapidement par un traitement intensif par la nicotinamide.

Pegum décrit de son côté un « syndrome des pieds brûlants » classiquement attribué à une carence en amide nicotinique chez un malade traité par le Rimifon.

Enfin, de nombreux cliniciens signalent que l'I. N. H. peut donner des convulsions ne guérissant qu'après administration de vitamines B_6.

En conclusion, l'hypothèse biochimique de l'icélomorphisme repose sur des arguments valables et nombreux, mais elle ne saurait, pour le moment, être acceptée comme une loi générale, surtout dans le domaine des antibiotiques :

1° Les antibiotiques n'agissent pas uniquement en inhibant un facteur de croissance indispensable à la vie des micro-organismes. Outre la bactériostase, ils sont susceptibles de provoquer une lyse microbienne soit par formation d'un toxique tuant directement le germe, soit par interposition d'une substance à la surface même du micro-organisme, lui supprimant ainsi tous les échanges avec le milieu extérieur.

2° Les antibiotiques agissant par inhibition des facteurs de croissance indispensables ne sont pas toujours des dérivés ou des analogues structuraux chimiques de ceux-ci. D'autre part, la réversibilité d'action n'est pas constante.

3° Les dérivés chimiques icélomorphiques des facteurs de croissance indispensables ne sont pas tous des antibac-

iériens, et les essais de création d'antibiotiques à partir des vitamines n'aboutissent généralement qu'à des échecs.

En résumé, s'il faut exiger pour parler d'action antibiotique par icélomorphisme les trois règles suivantes :

a) Similitude chimique entre les deux substances;

b) Opposition d'action (croissance - inhibition) vis-à-vis d'un même germe;

c) Réversibilité de la réaction : (vitamine-protéine) + antibiotique ⇆ (antibiotique-protéine) + vitamine,

il faut convenir que, jusqu'à présent, les corps qui répondent à ces normes ne sont pas très nombreux.

Il n'en reste pas moins qu'en clinique, certaines observations apportent des arguments en faveur d'une action antivitaminique des antibiotiques, action qui mérite d'être étudiée et qui est la matière du chapitre suivant.

CHAPITRE II

ANTAGONISME INDIRECT : AVITAMINOSE PAR ANTIBIOTHÉRAPIE

Les vitamines président à presque tous les métabolismes : de même que nous avons vu ces facteurs de croissance strictement indispensables à la vie et à la multiplication des micro-organismes, de même nous savons que ces mêmes facteurs, prenant le nom de vitamines, interviennent immanquablement dans toutes les fonctions de survie, de croissance et de reproduction chez l'Homme.

Que l'une d'elles vienne à manquer, et des métabolismes sont aussitôt atteints, entraînant de graves accidents. Or, les accidents de l'antibiothérapie ont pour la plupart une certaine ressemblance avec ces derniers. Il semblait donc tout naturel de les assimiler à de mêmes causes et d'y voir pour origine commune des avitaminoses.

Avant d'aborder l'étude de ces manifestations, il convient de faire observer que cette pathogénie en demeure fort discutée et que leur déterminisme direct par carence vitaminique est loin d'être prouvé. Il est cependant incontestable que la vitaminothérapie a pu avoir sur elles une influence heureuse, voire spectaculaire, mais on ne saurait trouver là un argument suffisant pour attribuer d'une façon exclusive et directe à une avitaminose cette pathologie de l'antibiothérapie.

Aussi, parmi ces accidents, nous n'avons retenu que trois groupes susceptibles de reconnaître une telle pathogénie :

Accidents sanguins;

Accidents cutanéo-muqueux;

Et accidents par substitution de flore.

I. — RAPPEL CLINIQUE DES ACCIDENTS CAUSÉS PAR LES ANTIBIOTIQUES, SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ATTRIBUÉS A DES TROUBLES MÉTABOLIQUES LIÉS A UNE AVITAMINOSE.

A. — Accidents sanguins [50]

Ils sont nombreux et peuvent être causés par presque tous les antibiotiques :

Ils sont actuellement bien connus pour les différents sulfamides, et les cas d'agranulocytose déclenchés par cette thérapeutique ont été assez fréquents pour que l'on soit actuellement conduit à surveiller systématiquement la formule sanguine des malades traités longuement ou intensément par ces produits.

Ils sont rares avec la pénicilline et, d'après Desfour, on ne trouverait que quelques cas d'hypercoagulabilité sanguine.

Ils sont pratiquement inexistants pour la streptomycine; cependant, Goudemand cite quelques cas d'hypercoagulabilité, et Benhamou [7] signale quelques exemples de leucopénie et même d'agranulocytose.

Beaucoup plus nombreux sont les accidents sanguins dus au chloramphénicol : les auteurs américains nous rapportent une foule d'anémies bénignes, avec moelle normale, mais aussi des anémies aplastiques de pronostic beaucoup plus réservé. Selon Duchesnay, on pourrait également voir des cas d'hémorragies spontanées [34].

L'auréomycine, elle, ne semble pas provoquer d'atteintes

spécifiquement sanguines. La littérature nous livre pourtant quelques cas très rares, d'anémie, de thrombophlébite ou, au contraire, d'hémorragies.

Selon Goudemand [50], la terramycine serait susceptible de provoquer aussi bien des cas d'anémies du type nutritionnel que des cas d'hémorragies spontanées.

Ces médicaments peuvent donc provoquer des accidents sanguins :

1° Concernant les éléments du sang (anémies bénignes, anémies aplastiques, agranulocytoses, leucopénies, etc.) ;

2° Concernant la coagulabilité sanguine (thrombophlébites ou, au contraire, hémorragies).

Parmi les premiers, les **anémies simples** du type nutritionnel [61] peuvent être normochromes ou hyperchromes, mais presque toujours le nombre des hématies ne descend pas au-dessous de 2.500.000. On y relève souvent une légère réaction érythroblastique avec intégrité de la formule des éléments blancs et des plaquettes. Ces anémies sont en principe toutes curables et rétrocèdent dès l'arrêt du traitement.

Les **anémies aplastiques** [26, 48, 55, 70, 93, 112, 113], au contraire, sont caractérisées par une déglobulisation très marquée, sans le moindre signe de régénération par l'apparition d'érythroblastes dans le sang. L'effort de rénovation sanguine n'est d'ailleurs pas plus marqué au niveau des centres hématopoïétiques, et le myélogramme reste extrêmement pauvre en hématies nucléées. Ces syndromes sont souvent associés à une agranulocytose et plus encore à une granulocytopénie. Ces cas sont très graves et souvent incurables, malgré une thérapeutique intense par les vitamines de l'hématopoïèse et les transfusions répétées.

Les cas d'**agranulocytose** vraie sont assez rares et, le plus souvent, il s'agit de simples leucopénies ou même d'agranulocytopénies, toutefois suffisantes pour nécessiter l'interruption du traitement.

Le taux des leucocytes, très abaissé, peut y atteindre 800 à 1.000 éléments par millimètre cube. Cette diminution porte surtout sur les polynucléaires, pouvant descendre jusqu'à 1 p. 100 et encore sont-ils morphologiquement anormaux.

L'évolution n'est pas toujours mortelle, et un traitement intense peut amener une guérison. Toutefois, selon certains auteurs, les formes curables ne seraient en réalité que des formes frustes primitives.

Le dernier groupe des accidents sanguins est représenté par deux sortes de manifestations totalement opposées et, fait paradoxal, des mêmes antibiotiques sont susceptibles de donner aussi bien des signes d'hypocoagulabilité que d'hypercoagulabilité.

Toutes les formes d'**hypocoagulabilité** peuvent se rencontrer, mais selon Duchesnay [34], on verrait surtout des métrorragies, des hémorragies pleurales et des hémorragies digestives [65].

A l'opposé, les cas d'**hypercoagulabilité** sanguine [12] se caractériseraient par des thromboses veineuses, dont rien ne différerait des thrombo-phlébites médicales ordinaires, avec un temps de coagulation assez élevé, mais jamais considérable.

B. — Accidents cutanés et muqueux [1, 2, 36, 86]

Ils sont aussi très nombreux et il est difficile de distinguer ceux dont l'origine est liée à une avitaminose et ceux qui ne sont que des manifestations de phénomènes allergiques (urticaires, dermatites de contact, éruptions prurigineuses...), dont nous ne parlerons pas ici, bien que nous ne soyons pas sûr qu'une carence vitaminique n'y ait pas encore un certain rôle à jouer.

Ces accidents peuvent être produits par tous les antibiotiques avec une grande prédominance pour l'auréomycine, la terramycine et peut-être même le chloramphénicol.

Toutefois, certains auteurs pensent, non sans raison, que ces accidents, même les plus typiques, s'ils sont produits par pénicillinothérapie ou streptomycinothérapie, n'ont pour origine qu'une réaction allergique ou peut-être même une toxicité du produit.

Nous envisagerons quand même les manifestations cutanées suivantes :

Parmi les **érythèmes divers,** les plus bénins apparaissent vers le quatrième ou le cinquième jour du traitement, se signalant tout juste par quelques taches roses ou rouges et guérissant très rapidement dès l'arrêt de toute médication, sans laisser subsister de traces.

D'autres, avec un contexte clinique plus sérieux, surviennent de façon brusque, revêtant le type scarlatiniforme ou morbiliforme, simple ou polymorphe. Ils peuvent être localisés ou généralisés et s'accompagnent dans ce dernier cas de signes généraux très importants (malaises, céphalées, température...). Localement, les éléments sont souvent constitués par de larges phlyctènes rouge vif ou violacées, contenant un liquide séreux stérile. Le malade se plaint toujours d'une intense sensation de cuisson.

Les formes les plus graves, enfin, peuvent prendre l'aspect de véritables érythrodermies et même s'accompagner d'un œdème considérable (Udo et J. Wile signalent même six cas de dermatite exfoliante grave). Celles-ci sont heureusement fort rares, car elles sont presque toujours mortelles.

A l'opposé des érythèmes, les **manifestations eczématiformes** ne débutent souvent qu'à la fin du traitement et peuvent même s'installer plusieurs jours après l'arrêt de celui-ci.

Localisées ou généralisées, elles peuvent toucher toutes les parties du corps avec prédilection pour la face et les membres supérieurs.

Les éléments sont constitués par un fond éruptif très

rouge, sur lequel apparaissent en peu de temps des vésicules suitant légèrement. Prurit local et signes généraux complètent le tableau clinique.

L'évolution, assez bonne en général, voit même des cas de guérison spontanée.

Plus fréquents encore sont les accidents muqueux :

Rarement isolés, on les voit très souvent associés aux manifestations cutanées précédentes; ils peuvent alors, dans certains cas, prendre le nom de « dermo-épidermites pluri-orificielles ».

Ces accidents sont dus pour une grande part à une avitaminose directe; toutefois, ils proviennent plus souvent encore de phénomènes de substitution de flore. Tomasewski aurait trouvé en effet la présence de *Candida albicans* dans 60 % des glossites secondaires à l'antibiothérapie. En réalité, ces atteintes, d'effets à peu près identiques mais d'origines différentes, sont souvent très intriquées, et nous ne pouvons actuellement préciser leur limite. Aussi, ne voulant pas séparer ces manifestations muqueuses en deux paragraphes distincts, de crainte de répétitions inévitables, nous les avons toutes décrites ici, sachant fort bien que certaines peuvent être provoquées par une substitution de flore et devraient être citées plus loin.

Suivant leurs localisations, on distingue les atteintes orales, anorectales et génitales :

Les premières [49, 67] peuvent atteindre séparément la langue, le voile du palais, les muqueuses labiales et jugales, l'oropharynx ou toutes ces régions en même temps. Dans les formes frustes, certains malades ne signalent qu'une simple sécheresse de la bouche, d'autres une légère dysphagie et d'autres enfin des troubles de la phonation. A ce stade, il n'y a pratiquement pas de lésion visible.

Cependant, les atteintes sont souvent plus sérieuses; les premières observations en rapport avec l'usage des pre-

miers antibiotiques ont été recueillies en 1948 à la clinique de M. le Professeur Joulia, sous le nom de « stomatites laiteuses et érosives à type histologique de lichen-plan provoquées par la streptomycine ».

Mieux connues, on les classe actuellement en deux groupes :

Les **glossites atrophiques,** où les muqueuses à vif sont rouges et vernissées avec atrophie partielle des papilles. Le malade souffre d'une brûlure intense rendant impossible toute mastication.

Les **glossites hypertrophiques,** qui ne sont souvent qu'une complication des glossites atrophiques. Elles sont caractérisées par une coloration brunâtre de la face dorsale de la langue puis cette teinte (mélano glossia) s'étend rapidement à toute la langue et finit par recouvrir tout l'intérieur de la bouche. On peut observer de véritables langues noires, recouvertes d'un enduit épais, d'aspect velu : c'est la vraie « langue noire pileuse » [66, 103].

Une réaction de voisinage est presque toujours de rigueur, sous forme d'une éruption rouge ou même de vésiculo-papules pouvant s'étendre jusqu'au pharynx. Ces accidents s'accompagnent de perturbations gustatives considérables : certains malades se plaignent d'un goût métallique, d'autres d'un «goût horrible qu'ils ne peuvent définir ».

En général, elles évoluent toutes vers la guérison à plus ou moins brève échéance, par arrêt simple du traitement, ou arrêt avec vitaminothérapie.

Les **manifestations anorectales** [73, 111] sont aussi nombreuses et ressemblent beaucoup aux atteintes précédentes : la muqueuse anale prend alors un aspect rouge sur un fond œdématié, avec quelquefois apparition de fissures accompagnées de saignement. Le malade accuse des sensations de démangeaisons ou même de brûlures parfois très violentes.

Les **manifestations génitales,** enfin, peuvent aller du stade de muqueuse rouge simplement irritée, avec démangeaisons, jusqu'au cas de vulvite et de vaginite, avec écoulement et brûlures particulièrement pénibles.

Chez l'homme, les cas sont rarissimes et se traduisent par quelques démangeaisons du scrotum et au maximum une légère balanite ou même un érythème de toute la région ano-scrotale.

Tout comme pour les manifestations rectales, elles résultent surtout de la présence de *Candida albicans* trouvé en assez grande quantité dans les râclages de muqueuses.

Ces atteintes génitales présentent un excellent pronostic qui dépend avant tout de l'arrêt immédiat du traitement antibiotique.

Notons ici que ces descriptions cliniques ont été pour beaucoup inspirées de la thèse de Mme Abel sur les « Accidents cutanés et muqueux des médications antibiotiques » [1].

C. — Manifestations de substitution de flore [43, 47, 62, 76, 78, 81, 91, 95]

Nous ne reviendrons pas ici sur les manifestations muqueuses ayant cette origine, puisque nous les avons déjà décrites; nous n'exposerons donc que les accidents digestifs et en particulier une manifestation importante tant par sa fréquence que par le degré de gravité qu'elle peut atteindre : le **syndrome cholériforme.**

Celui-ci, d'installation très rapide, survient dès les premiers jours du traitement. Pratiquement sans signes prémonitoires, la période d'état survient en quelques heures et fait entrer d'emblée le sujet dans un état d'authentique choléra : le premier signe en est la diarrhée considérable et aqueuse. Les selles, de coloration verdâtre, contenant des grains riziformes, ont une odeur fade. A ceci se joignent quelques autres symptômes dont les plus fréquents sont

les vomissements et l'anorexie totale. Chute tensionnelle, téguments parcheminés, globes oculaires hypotoniques, muqueuses sèches et voix éteinte, tels sont les signes qui caractérisent l'état de déshydratation aiguë de ce syndrome.

Très vite l'anurie s'installe définitivement et des manifestations neurotoxiques peuvent apparaître entraînant quasi-inexorablement le malade vers la mort. Celle-ci a lieu en collapsus et adynamie précédée très souvent d'un brutal accès d'hyperthermie.

L'évolution d'un tel syndrome est imprévisible : l'arrêt immédiat du traitement pouvant aussi bien entraîner la régression rapide de tous les signes que ne pas empêcher une évolution inexorablement fatale.

L'étude bactériologique en est intéressante et fort bien décrite dans la thèse de J. Fradet [43] :

Avant tout, il faut savoir que l'hémoculture est toujours stérile et que tout se passe au niveau du tube digestif.

Des très nombreuses analyses de selles pratiquées chez les malades atteints de ce syndrome, il résulte les observations suivantes :

Dans les trois premiers jours du traitement, on assiste presque toujours à un véritable bouleversement de la flore habituelle. En même temps que l'on voit diminuer les bactéries du type colibacille, coliforme, clostridie et staphylocoque blanc, on voit augmenter les *proteus* dans des proportions quelquefois énormes. Dans certains cas, le colibacille disparaît complètement des selles pour faire place au *proteus* qui peut pulluler seul.

Ce n'est en général que plus tard que l'on peut déceler la présence de staphylocoques dorés pathogènes. A ceux-ci s'associent aussi quelquefois d'autres cocci du type streptocoque ou entérocoque. Pour beaucoup d'auteurs, à l'heure actuelle, le staphylocoque pathogène serait le grand responsable du syndrome. Le *proteus* pourrait sans doute aussi jouer un rôle dans ces troubles digestifs, mais cette action serait très secondaire.

On avait signalé autrefois la présence de certains champignons du genre *Monilia* comme *Candida albicans* dans les selles de ces malades, et on avait même suivi par des examens répétés la croissance de ce champignon dans les selles pendant que disparaissait en quelques jours la flore habituelle de l'intestin. On avait également observé chez ces sujets de véritables infections générales à *Monilia*, pouvant même provoquer des moniliases broncho-pulmonaires ou cutanées.

Actuellement, le rôle de ce champignon semble être un peu passé au second plan.

A côté de ces syndromes cholériformes, les **stéatorrhées** [92] constituent les moins graves des accidents digestifs de l'antibiothérapie. Ils sont malheureusement beaucoup plus rares. Ce sont des diarrhées graisseuses, d'apparition tardive et toujours curables par arrêt du traitement et administration du complexe B.

La pathogénie en est assez mal connue : substitution de flore par présence de *Monilia* ou peut-être simplement carence en vitamine B, responsable d'un syndrome d'insuffisance fonctionnelle du grêle par perturbation de la fonction d'absorption au niveau de cette muqueuse. Mais cette carence en complexe B ne proviendrait-elle pas de perturbation de la flore intestinale ? D'où cette présence de *Candida albicans*. Il s'agit encore là d'un phénomène probable de substitution de flore en rapport direct avec une avitaminose.

II. — THÉORIES METTANT EN RAPPORT DIRECT CES ACCIDENTS SECONDAIRES AVEC DES AVITAMINOSES.

Devant l'allure de ces manifestations que nous venons de décrire, une explication simple du phénomène vient aussitôt à l'esprit : « Les bactéries intestinales ont un rôle à

jouer dans le métabolisme des principales vitamines, or les antibiotiques perturbent ces bactéries, donc les avitaminoses qui en découlent sont à l'origine des accidents causés par les antibiotiques ».

Nous verrons quelle est la réelle valeur de cette assertion.

Examinons rapidement comment les auteurs peuvent appliquer cette hypothèse aux pathogénies qu'ils invoquent pour les différents accidents étudiés plus haut :

Pour les **accidents sanguins :** les états d'anémie plastique ou aplastique, les états d'agranulocytose ou de leucopénie seraient dus, selon eux, à des carences en vitamine B_{12}, en acide folique ou même en acide *p*-aminobenzoïque. Toutefois, certains se refusent à admettre ces carences comme causes de toutes les manifestations sanguines en dehors des anémies simples nutritionnelles.

Il n'est plus à démontrer aujourd'hui l'action de la vitamine B_{12} sur l'hématopoïèse; fort bien étudiée par Smith, la cobalamine joue un rôle important dans la synthèse de la protoporphyrine et dans la transformation de l'acide folique en acide folinique.

Quant à l'acide folique, on sait depuis longtemps que son absence produit une anémie simple chez le Singe *Rhesus* et même une anémie macrocytaire chez le Poulet.

L'acide *p*-aminobenzoïque, enfin, serait capable également d'entrer en jeu dans ces atteintes sanguines par le fait qu'il est lui-même un stade intermédiaire et indispensable dans la synthèse de l'acide folique au niveau des bactéries intestinales.

Ces hypothèses sont exposées par Moureaud [80] et reprises avec détails par Duchesney dans son article sur les accidents thérapeutiques provoqués par les antibiotiques d'origine fungique [34].

Quant aux états d'hypo ou d'hypercoagulabilité, il semble difficile de rattacher deux effets totalement opposés à une même cause. C'est la même constatation que nous relevons

dans le rapport du Congrès médical de 1955 à Alger : « Les troubles de la coagulabilité représentent peut-être le seul domaine dans lequel une réserve s'impose, la documentation en cette matière est quelque peu contradictoire et le mécanisme pathogénique de ces troubles ne semble pas très net... ».

Les états d'hypocoagulabilité (Quivy [89]) produisant ces hémorragies spontanées peuvent fort bien s'expliquer par une hypoprothrombinémie (Goudemand [50]), elle-même relevant d'un déficit en vitamine K, lui-même secondaire à une modification de la flore intestinale.

De même, on sait aujourd'hui que la vitamine C intervient également dans la coagulation non pas au niveau du sang, mais au niveau du vaisseau pour assurer l'hémostase; les hémorragies secondaires pourraient donc être expliquées par cette carence en acide ascorbique. Toutefois, cette avitaminose ne proviendrait sans doute pas ici d'une impossibilité de synthèse par les entérobactéries, car le taux de cette vitamine, dont la synthèse est très réduite chez l'Homme, dépend à peu près totalement de l'apport extérieur. Mais l'acide ascorbique peut fort bien être détruit au niveau du grêle par les bactéries pathogènes apparues lors d'une substitution de flore (Troupeau [105]).

Il pourrait en être de même pour la vitamine P qui, d'ailleurs, d'après Benzath et Szent Gyorgii, ne développe son action qu'en présence de petites quantités de vitamine C.

Mais alors, comment expliquer les états d'hypercoagulabilité causés par certains antibiotiques ? Dans les quelques 200 expériences de Macht sur l'animal, démontrant une véritable action thrombogène de certains antibiotiques, nous n'avons pu relever la moindre hypothèse de pathogénie et rien ne permet d'incriminer ici une avitaminose.

Pour les **accidents cutanés ou muqueux** n'invoquant aucune pathogénie de substitution de flore, selon

Mme Abel [1] : « Les germes habituels de l'intestin étant détruits, il se produirait des carences vitaminiques portant en particulier sur les vitamines P. P. et B_2 ayant pour conséquence la perturbation des métabolismes de l'absorption intestinale et de la trophicité cutanée... ». Cette hypothèse est basée sur la similitude des manifestations muqueuses avec celles que provoquent les carences vitaminiques correspondantes.

On sait, en effet, que la vitamine B_2 agit en synergie avec d'autres vitamines, notamment la vitamine P. P. pour prendre part aux mêmes réactions de réduction et d'oxydation, et que leur carence se manifeste par des atteintes semblables localisées principalement sur les régions cutanées et muqueuses.

Certaines manifestations cliniques de carences en pyridoxine, en acide pantothénique et en biotine ressemblant également à ces manifestations secondaires de l'antibiothérapie, nous portent à croire qu'il ne serait pas impossible que ces vitamines n'aient pas aussi un rôle à jouer dans ces atteintes épithéliales.

Quant aux **accidents par substitution de flore,** il se peut que nous ayons affaire là encore aux mêmes avitaminoses que les précédentes, mais mises en jeu, cette fois, par un mécanisme indirect, à savoir le remplacement des germes normaux des cavité orificielles et du tube digestif par de nouveaux micro-organismes tels que : staphylocoques pathogènes, *proteus* ou même champignons; comme ceux-ci n'ont aucun pouvoir de synthèse vitaminique, il est permis de penser que c'est la substitution de flore qui engendre secondairement l'avitaminose.

J. Hazard [56] exprime ainsi cette idée : « Les levures du genre *Monilia* ont besoin de vitamine B pour leur développement, et les germes intestinaux qui la leur fournissent normalement ayant été éliminés par les antibiotiques, ces levures utilisent la vitamine apportée par l'alimentation

du malade, d'où carence pour celui-ci et accidents d'avitaminose... ».

Par un renversement des facteurs de cette hypothèse, il se pourrait également que des états inflammatoires, cutanés ou muqueux, causés par les avitaminoses résultant de la perturbation première des bactéries intestinales, soient le siège de surinfections par des mycoses à *Aspergillus* et surtout à *Candida albicans* ou par des staphylocoques pathogènes, d'où la théorie suivante rapportée par Mollaret et Bastin [79] : « Qu'il s'agisse d'une ou plusieurs étapes dans la destruction des espèces microbiennes normales, le résultat peut être une avitaminose spéciale du groupe B, créant secondairement un état de moindre résistance des tissus aux levures ».

S'appuyant sur la théorie de sélection en chaîne, de Brisou [13], Fradet [43] s'exprime à peu près de la même façon : « L'antibiotique provoque la disparition :

« 1° Des espèces sensibles et à faible pouvoir de synthèse, d'où première sélection;

« 2° Des espèces sensibles à pouvoir de synthèse élevé, deuxième sélection;

« 3° Cette éradication fait tomber le taux des facteurs B dans le milieu intestinal et entraîne la disparition de germes insensibles à l'antibiotique, mais sensibles aux carences B, d'où troisième et dernière sélection.

« Il restera au bout d'un certain temps les espèces insensibles à l'antibiotique et aux carences vitaminiques comme élaborant les métabolites dont elles ont besoin. Ce sont ces germes qui, s'étant substitués à la flore normale, pourront pulluler de manière intensive et causer les accidents que nous connaissons. »

A son tour, Seligmann [98] émet à peu près la même hypothèse basée cette fois sur une vérification expérimentale où il augmente par un traitement à l'auréomycine et à la terramycine la croissance de *Candida albicans* inoculé expérimentalement à des souris. Ce phénomène serait dû,

selon lui, à une diminution de la résistance de l'animal, due elle-même au traitement produisant, sans doute, une avitaminose.

Bref, il est difficile d'affirmer exactement l'ordre d'apparition de ces facteurs, et il est même probable qu'il s'agit en réalité d'un cercle vicieux où le premier mécanisme entraîne l'arrivée du second, lui-même exaltant à son tour le premier. De toutes façons, avitaminose et substitution de flore sont étroitement liées dans toutes ces hypothèses.

Cependant, cette notion de carence vitaminique comme facteur étiologique de ces accidents n'est pas admise par tous et de nombreux auteurs estiment que les moniliases ou les staphylococcies intestinales déclenchées par les antibiotiques ne seraient dues qu'à un simple phénomène de sélection sans faire intervenir la moindre notion d'avitaminose.

J. W. Woods, I. H. Manning et J. R. et C. N. Patterson [114] peuvent alors écrire : « La suppression de la flore bactérienne coexistant à l'origine avec *Candida albicans* est tout simplement la cause probable du développement de ce champignon... ». De même, Mme Abel précise : « Il semble qu'à l'état normal, le champignon se trouve en concurrence nutritive avec les germes habituels de l'intestin et que l'élimination de ceux-ci par l'antibiotique permet à *Candida albicans* d'utiliser librement tous les éléments nécessaires à sa croissance » [1].

En résumé, les théories concernant la pathogénie de ces accidents secondaires de l'antibiothérapie font presque toutes appel à des mécanismes d'avitaminose, malgré les quelques hypothèses précédentes basant l'étiologie de ces manifestations sur le seul phénomène de substitution de flore par sélection.

III. — ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX ET CLINIQUES POUR OU CONTRE CES HYPOTHÈSES D'AVITAMINOSE.

Pour discuter la valeur de ces théories, il convient d'examiner successivement les questions suivantes :

1° Les bactéries intestinales effectuent-elles la synthèse des vitamines ?

2° Les antibiotiques peuvent-ils créer des états d'avitaminose ?

3° La thérapeutique par les vitamines est-elle capable d'empêcher ou de guérir les accidents secondaires de l'antibiothérapie ?

1° Tous les auteurs sont d'accord aujourd'hui pour reconnaître cette synthèse bactérienne non seulement du groupe B mais aussi d'à peu près toutes les vitamines. Sans doute, la quantité synthétisée est-elle minime et très insuffisante pour les besoins de l'organisme qui exigent avant tout un apport alimentaire. Mais il n'en est pas moins vrai que cette vitamino-synthèse existe bien au niveau du tube digestif et qu'elle y joue sûrement un rôle.

Depuis longtemps, en effet, les bactéries ont été reconnues comme source de vitamines :

En 1923, Damon (cité par van Lanen [107]) découvre que la vitamine B est élaborée par le bacille de Pfeiffer, par *Mycobacterium phlei* et par *Mycobacterium malleri.*

En 1928, Scheunert et Schieblich remarquent que *Bacillus vulgatus* croissant en milieu dépourvu de vitamine B et introduit dans le tube digestif de pigeons, pourtant maintenus eux aussi en avitaminose B, permet la croissance de ces oiseaux.

En 1932, Guma (cité par van Lanen [107]) confirme expérimentalement la synthèse de la thiamine par *Bacillus vulgatus.*

Enfin, après les travaux de Burkholder et de Mac Veigh, on admet que la plupart des bactéries et principalement les bactéries intestinales peuvent synthétiser toutes les vitamines du groupe B; la synthèse microbienne la plus importante étant celle de la riboflavine, qui peut atteindre 0,36 γ par centimètre cube de culture (R. Reichelt, 1941; Lutz, 1947; Herrick et Alxopoulos, 1943).

Plus rècemment, en 1952, Lefebvre et Boisselot [68] étudient cette synthèse expérimentalement sur des mammifères et des oiseaux, en considérant successivement les différentes bactéries du tractus digestif.

C'est grâce à tous ces travaux que l'on peut relever aujourd'hui avec certitude des tableaux très détaillés reproduisant la quantité des différentes vitamines (principalement du groupe B) synthéthisées par les bactéries intestinales [107, 108]. Parmi ces dernières, les plus aptes à réaliser cette synthèse, selon Mc Illvain (cité par Duchesnay [34]) seraient les bacilles coliformes, *Serratia marescens (B. prodigiosus),* les *peudomonas,* les *proteus,* les *fæcalis,* les *mesentericus* et les *clostridium.* Les quantités de vitamines élaborées sont considérables, de l'ordre de 2.100 à 7.000 molécules par cellule avec une vitesse de plus de 50 molécules par seconde et par cellule (Fradet [43]).

Quant au rôle de cette vitaminosynthèse bactérienne, il semble qu'il soit important malgré la disproportion existant entre cette source endogène et l'apport obligatoire extérieur. Ainsi, selon Nuttal et Therfelder (cités par Victor et Napper [108]), des animaux carencés en vitamine peuvent vivre quand même et n'utilisant que cette quantité synthétisée dans le tube digestif. De même, Schottelus aurait guéri des avitaminoses chez des poulets, rien qu'en leur inoculant dans le tube digestif des bacilles du côlon.

En un mot, la vitaminosynthèse des bactéries intestinales, quantitativement très faible, mais de rôle indiscutable, est actuellement un fait acquis.

2° Les antibiotiques sont-ils capables de produire des avitaminoses ?

Tout d'abord, il semble que l'on puisse aisément répondre par l'affirmative. En effet, les antibactériens aux spectres d'action aussi vastes qu'ils le sont aujourd'hui, ne peuvent atteindre strictement une espèce microbienne sans perturber la multitude des autres germes qui, comme nous le savons, effectuent pour la plupart la synthèse de nombreuses vitamines; c'est d'ailleurs la même idée qui découle des travaux expérimentaux suivants :

Carrère et Roux [18], étudiant l'action de la terramycine sur la flore intestinale du Cobaye et du Chat par ensemencements quotidiens des selles, après une injection de 20 mg de terramycine par jour, remarquent, dès le deuxième jour du traitement, une disparition d'abord partielle, puis totale des coliformes et de *Escherichia coli*.

Ces auteurs notent également dès le cinquième jour une augmentation des *proteus* et décrivent chez l'un des animaux un véritable syndrome cholériforme mortel, causé par des staphylocoques pathogènes.

Maury [76], à son tour, teste l'effet de la terramycine, de l'auréomycine et du chloramphénicol sur la flore intestinale du Cobaye. Lui aussi admet que ces antibiotiques détruisent à peu près totalement *Fæcalis alcaligenes* et coliformes et qu'ils peuvent augmenter en revanche le nombre des entérocoques, des staphylocoques dorés et des *proteus*.

Jacob, Schweinburg et Rutenberg (cités par Duchesnay [34]) étudient enfin l'action de l'auréomycine à la dose de 1 g en injections intraveineuses sur des chiens. Deux animaux meurent très rapidement, deux autres vivent encore cinq jours, mais leurs selles sont dépourvues de coliformes.

Intéressant des malades traités par les antibiotiques, les résultats des analyses de selles répétées tous les jours ne sont pas moins suggestifs : Dearing et Heilman remarquent dès le début d'un traitement massif par l'auréomycine (3 g

par jour), la disparition de presque tous les germes intestinaux, à l'exception des *proteus*, des *pseudomonas* et des levures. Beker et Pulasky [5] obtiennent des résultats analogues chez 11 malades traités par une dose de charge de 12 g d'auréomycine, puis par 0,50 g toutes les six heures pendant cinq jours : 10 sur 11 présentent une disparition à peu près totale de *Escherichia coli* et de *Aerobacter aerogenes*.

Nous pouvons donc dire, avec J. Hazard, que « l'activité antibactérienne des antibiotiques n'épargne pas les germes utiles de l'organisme, hôtes normaux de l'intestin qui synthétisent les différentes vitamines... » [56].

Cependant, des arguments irréfutables en faveur de ces avitaminoses ne peuvent se dégager que d'expériences cherchant à découvrir des carences vitaminiques chez des animaux de laboratoire traités par des antibiotiques, ou d'observations cliniques chez des malades soumis à l'antibiothérapie. Les expérimentations dans ce sens sont nombreuses, mais il faut reconnaître que les résultats en sont souvent contradictoires.

Kimbel, Heise et König [64] étudient les troubles de résorption des hydrates de carbone, liés à une carence en vitamine B_2 dans la sprue et dans d'autres affections voisines, en essayant de reproduire les symptômes de ces maladies chez le Rat, par administration orale prolongée d'antibiotiques. Ces auteurs adoptent la théorie de Frank, Isaak, Holz et Schresber, selon laquelle les troubles de la résorption des hydrates de carbone sont liés à un abaissement de la glycémie. Or, les animaux ainsi soumis pendant plusieurs semaines à un traitement par auréomycine, terramycine et streptomycine, présentent des courbes planes ou abaissées de la glycémie, et les expérimentateurs estiment que ce phénomène est la conséquence d'une déficience en vitamines sous l'action des antibiotiques. Un traitement de dix-huit jours, à raison de 20 mg de terramycine par jour, fait apparaître chez cet animal une courbe aplatie de la

glycémie, relevant nettement d'une baisse de la vitamine B_2 dans le sang.

Ces mêmes auteurs : Heise et Kimbel [57] remarquent également que ces médications font apparaître chez les Rats, en moyenne en douze jours, des modifications du poil et de la peau. Après administration d'une dose totale de 240 mg d'auréomycine ou de terramycine, le poil se hérisse à la pointe du nez et à la base du museau; on observe alors des hyperkératoses verruqueuses, les oreilles deviennent rugueuses et présentent des extrémités effrangées. Une alopécie de la nuque, des flancs, des épaules et de la racine de la queue peut également survenir. Ces symptômes sont pratiquement identiques à ceux d'une avitaminose B expérimentale.

A leur tour, des auteurs anglo-saxons, expérimentant sur des rats et des souris, admettent qu'un traitement par les sulfamides entraîne une déficience notable en biotine et en acide folique chez tous les animaux testés [117].

Ham et Scott [54], étudiant la synthèse de ces mêmes facteurs de croissance, confirment ce phénomène en disant entre autres que la synthèse de la biotine est diminuée de moitié chez les animaux soumis à un régime alimentaire contenant 2 p. 100 de succinyl-sulfathiazol.

H. N. de P. Datta [30], expérimentant également sur des rats, nous conduit à admettre que le taux d'excrétion de la riboflavine et de l'acide nicotinique diminue notablement chez tous les animaux lorsqu'ils sont soumis à certains sulfamides (sulfathiazol, sulfapyridine, sulfaguanidine).

Enfin, H. P. Sarett [96], recherchant le taux d'excrétion des différentes vitamines chez des malades traités par la streptomycine, trouve celui de la biotine toujours très abaissé et celui de la riboflavine souvent diminué; cependant, selon lui, celui de l'acide folique serait normal et même quelquefois augmenté.

Des dosages semblables de l'amide nicotinique sont réalisés par Ellinger et Shattock dans les urines des malades

traités par pénicilline. Ils constatent toujours, eux aussi, une diminution constante du taux de cette vitamine.

Bien d'autres expériences dans ce sens pourraient encore être rapportées ici, mais il convient d'en signaler aussi quelques-unes de conclusions totalement opposées :

Selon Faloon [40], l'oxytétracycline et la chloretétracycline augmenteraient le taux de l'excrétion de la riboflavine chez un certain nombre de malades traités par ces médicaments.

Démontrant le rôle eutrophique des antibiotiques, Calet, Rerat et Jacquot [17] trouvent une amélioration du taux de croissance et une augmentation des réserves hépatiques en vitamines B_2, P. P. et B_{12} chez les rats carencés d'avance en vitamines du groupe B et traités par l'auréomycine.

Tribe, Bond et Osborne [104] remarquent aussi que des moutons prédisposés à une avitaminose B_{12} du fait d'une carence en cobalt, synthétisent cette vitamine en quantité d'autant plus grande que les doses de pénicilline G ajoutées à leur nourriture sont plus importantes.

Bertoye et Dechavanne [8] font les mêmes remarques à partir d'observations cliniques de nourrissons soumis à des traitements par antibiotiques.

Enfin, Guggenheim [52] estime que les antibiotiques peuvent diminuer les besoins en vitamines des animaux d'expériences par altération de leur flore intestinale, probablement en diminuant le nombre des germes utilisant les vitamines ingérées et, de ce fait, qu'ils sont susceptibles d'augmenter le taux des vitamines dans l'organisme.

En dernier lieu, occupant une position intermédiaire entre les précédents, certains travaux tendent à démontrer que l'antibiothérapie est absolument sans effet sur la synthèse des vitamines :

Teeri, en 1950, ne trouve aucun changement des taux d'excrétion des vitamines (thiamine, riboflavine, acide panthothénique, etc...) dans les urines des animaux d'expériences, avant ou après traitement par les sulfamides [*Vitamins and Hormones*, 1954, **12**, p. 60].

De la même façon, Chance, en 1953, ne relève aucune altération des concentrations en vitamines chez les ruminants après un traitement d'auréomycine ayant duré un mois.

Très proches de ces opinions, des arguments cliniques s'opposent également à l'étiologie vitaminique des accidents de l'antibiothérapie.

D'abord, les manifestations des carences vitaminiques médicales ou expérimentales apparaissent toujours tardivement par rapport au début de cette avitaminose, alors que les accidents secondaires de l'antibiothérapie surviennent en général dès les premiers jours du traitement et quelquefois même dès les premières heures.

D'autre part, les accidents causés par les antibiotiques ne se sont jamais manifestés par des polynévrites, pourtant si fréquentes dans toutes les carences en vitamine B, y compris les avitaminoses réalisées expérimentalement sur les animaux de laboratoire.

En résumé, il semble bien que les antibiotiques puissent créer des avitaminoses. Cependant, les expériences et les opinions sont à tel point divergentes que toute conclusion dans un sens ou dans l'autre est impossible.

3° La thérapeutique par les vitamines est-elle vraiment capable d'empêcher ou de guérir ces accidents causés par les antibiotiques ?

Les observations cliniques nous offrent peu d'arguments valables :

— Du point de vue préventif, il est classique d'associer aux traitements antibiotiques une médication complémentaire constituée de vitamines (surtout complexe B) ou de médicaments sources de vitamines (ferments vivants, germes lactiques, ultra-levures, etc...). Il est bien difficile alors d'affirmer une action préventive de la vitaminothérapie contre ces accidents secondaires.

Aucune expérimentation clinique rationnelle n'est d'ailleurs réalisable en ce domaine.

— Du point de vue curatif, les résultats sont aussi décevants. Dès l'apparition d'un symptôme d'accident secondaire, un geste double est bien souvent automatique : arrêter le traitement et commencer la vitaminothérapie. Il est aussi difficile alors, en cas de succès, de dire quel est celui des deux actes qui a guéri le malade. Par contre, en cas d'aggravation, il faut reconnaître que, bien souvent, un apport même massif de vitamines est pratiquement sans effet et ne semble même pas, dans certains cas (syndrome cholériforme), retarder l'issue fatale.

Toutefois, on a signalé un cas de « langue noire » d'origine pénicillinique chez un malade atteint d'endocardite lente, amélioré en vingt-quatre heures par des injections intraveineuses de nicotinamide à raison de 20 mg par jour (Kohler et Kleinfelder [66]).

Il existe également de nombreux exemples de guérison d'anémies simples secondaires à l'antibiothérapie par administration d'acide folique et de vitamine B_{12} (Janbon et Bertrand [61]).

Mais ces faits cliniques ne peuvent être considérés comme les preuves absolues de l'efficacité de ces traitements. Ce sont plutôt des présomptions de réussite et le problème doit être totalement considéré du point de vue expérimental.

Dans une première expérience sur des rats soumis à des doses importantes d'antibiotiques, Heise et Kimbel [57] ont provoqué, comme nous l'avons vu, des déficiences en vitamine B (carence en vitamine B_2 observée par le moyen des courbes de glycémie). Ils administrent alors à ces animaux les vitamines du groupe B (par exemple : 7,5 γ de vitamine B_{12} ou 1 cm^3 de complexe B total en injection intrapéritonéale). Les troubles régressent aussitôt et les courbes de glycémie, aplaties par la carence en vitamine B_2, reprennent rapidement une allure normale.

Dans une deuxième expérience, ils ont obtenu des syn-

dromes cutanés typiques d'une avitaminose B chez d'autres rats également sous antibiotiques. Ils n'obtiennent alors la disparition complète de ces signes que par administration de complexe B total. Testant les constituants de ce complexe B, ils obtiennent les meilleurs résultats avec la pyridoxine; les autres vitamines (aneurine, lactoflavine, amine nicotinique et B_{12}) n'apportant qu'une amélioration passagère.

Enfin, Duchesnay [34] rapporte le fait suivant : des veaux traités par auréomycine pendant quelques jours présentent en peu de temps des infections intestinales avec diarrhée de la plus haute gravité. Traités par des ferments lactiques à doses massives et par quelques vitamines, ils guérissent presque tous par cette seule médication.

D'après les expériences en laboratoire, il semble donc que la vitaminothérapie soit efficace sur plusieurs accidents secondaires de l'antibiothérapie.

En résumé :

La plupart des bactéries intestinales font la synthèse de presque toutes les vitamines et surtout de celles du groupe B.

Les antibiotiques perturbent toutes les espèces de la flore microbienne intestinale, y compris celles qui font la synthèse des vitamines.

Il est donc possible que les accidents cliniques provoqués par les antibiotiques soient en relation avec des carences vitaminiques, mais aucune preuve irréfutable ne permet de l'affirmer, et de toutes les expériences précédentes, il n'a pu être démontré avec certitude que cette hypovitaminose soit directement et exclusivement à l'origine des accidents de l'antibiothérapie.

L'efficacité d'une thérapeutique par les vitamines pour éviter ou combattre ces accidents ne peut se dégager d'une façon certaine des constatations cliniques courantes, cependant quelques arguments expérimentaux sont très nettement en sa faveur.

DEUXIÈME PARTIE

ANTIBIOTIQUES ET VITAMINES. SIMILITUDE D'ACTION

CHAPITRE PREMIER

REVUE GÉNÉRALE DES TRAVAUX RELATIFS A CETTE HYPOTHÈSE

Dans la première partie de cet exposé, nous avons étudié les rapports d'antagonisme pouvant exister entre les vitamines et les antibiotiques, cette opposition d'action se manifestant de façon directe dans les cas d'icélomorphisme, ou indirecte dans les accidents secondaires de l'antibiothérapie rapportés à des avitaminoses.

Nous sommes en droit de nous demander maintenant si, tout au contraire, il n'existe pas entre ces substances des rapports de similitude d'action, légitimant la tendance actuelle à associer vitamines et antibiotiques dans un même traitement pour le rendre plus efficace.

Des travaux de laboratoire s'imposaient pour vérifier cette hypothèse, c'est ce que nous avons fait, et ce sont ces quelques expérimentations que nous allons exposer dans cette deuxième partie.

Avant d'entreprendre ces recherches, nous avons étudié les travaux de nos prédécesseurs pour en dégager les orientations possibles à suivre et les résultats auxquels ils aboutirent, afin d'utiliser ces derniers après confirmation et d'éviter certaines erreurs dans les différentes techniques à envisager.

Nous avons alors été surpris de la rareté des expérimentations entreprises dans ce domaine et de la discordance des résultats obtenus.

En voici la revue générale par ordre chronologique.

La première expérience dans ce domaine fut réalisée en 1949 par Hüllstrung [60]. Cet auteur fut conduit à étudier cette question par le fait suivant : des malades traités par les sulfamides présentaient des atteintes du système nerveux périphérique qui n'étaient guéries que par administration de vitamine B_1. Or, le cibazol, le pyrinal, le thiazol qui ne donnent pas ces accidents, contiendraient, d'après lui, de l'aneurine. L'étude porta donc d'abord sur une meilleure tolérance possible de ce médicament avec la vitamine B_1 et même avec tout le complexe B. Puis, après avoir remarqué une meilleure efficacité de cette thérapeutique mixte, Hüllstrung fut amené à envisager une action antibactérienne possible de la vitamine elle-même.

Il utilisa comme germes d'expérience des gonocoques — germes devenant à l'époque de plus en plus résistants aux sulfamides —, et il prouva *in vitro* l'action du complexe B sur presque toutes les souches résistantes aux sulfamides. Cherchant à approfondir le rôle de la vitamine, il testa alors les différents constituants du complexe B et trouva que, seule, la vitamine B_2 (riboflavine) présentait une véritable action antibactérienne vis-à-vis de ces germes, à la concentration de 2 mg p. 100 et à un *p*H de 7,3 - 7,5.

Sur neuf souches étudiées, toutes primitivement résistantes aux sulfamides, sept furent totalement inhibées et les deux autres manifestèrent une certaine interruption de croissance pendant quelque temps.

Hüllstrung pensa ensuite avoir obtenu une « sensibilisation » des germes primitivement résistants aux sulfamides par action directe de la vitamine B_2. Il écrivit alors : « *In vitro,* toutes les souches de gonocoques sont primitivement résistantes aux sulfamides et demeurent telles pendant tout le début du traitement par la lactoflavine. Enfin, une

nouvelle sensibilité aux sulfamides se manifeste au bout de quelques jours du traitement ».

Remarquons que cet exposé ne comporte pas de détails quant aux preuves apportées par un nombre suffisant d'expériences ni de description très poussée des techniques utilisées. L'auteur émet cependant cette hypothèse comme conclusion de ses résultats : « La lactoflavine agirait dans ces traitements par le fait que la résistance des gonocoques aux sulfamides repose sur une transformation du métabolisme hydrocarboné. Comme la lactoflavine intervient dans ce métabolisme, elle obligerait le gonocoque résistant à prélever son énergie à partir des albumines au moyen de l'acide *p*-aminobenzoïque en tant que co-ferment ».

En 1952, sur l'intiative de J. Charpy [23], l'action antimicrobienne de la vitamine A fut démontrée *in vitro* vis-à-vis de nombreux micro-organismes. Bien avant, déjà, Green et Mellamby avaient noté que la plupart des animaux carencés en vitamine A présentaient des abcès et des otites. Ces auteurs pensaient d'ailleurs que l'arrêt de leur développement tenait simplement à ce qu'ils étaient malades et atteints par de nombreux germes pathogènes. Il s'avéra toutefois que l'action de l'axérophtol était moins efficace que celle des médicaments spécifiques antibactériens de l'époque.

Cette même année, à Ludwigshafen, Strahm et Wetzel [102] tentèrent de remédier à la résistance de nombreux germes (principalement des staphylocoques) aux sulfamides et aux antibiotiques, en étudiant *in vitro* l'action antibactérienne de l'association vitamine-antibiotique.

Ils utilisèrent 39 souches de staphylocoques, dont 23 étaient totalement résistantes à la pénicilline. L'adjonction d'acide pantothénique sous la forme de Bépanthène « Roche » fit tomber ce chiffre à 7 seulement. Une autre expérience analogue fut faite vis-à-vis des sulfamides. Les résultats furent sensiblement les mêmes.

Ces auteurs pratiquèrent toutes ces expériences selon la

méthode de diffusion en gélose par cupules, comme nous le relevons dans la description des techniques utilisées.

L'acide pentothénique renforcerait donc, *in vitro,* l'action de la pénicilline et des sulfamides sur certains staphylocoques. D'un autre côté, le Bépanthène seul exercerait aussi une inhibition notable de la multiplication des germes en question.

Mais il y aurait des résistances au Bépanthène. Aussi, dans une autre série d'expériences portant sur un grand nombre de staphylocoques résistants non seulement à la pénicilline et aux sulfamides mais aussi au Bépanthène, ils montrèrent que 40 % de ces germes étaient inhibés dans une zone de 20 à 25 mm de diamètre autour des cupules contenant des associations de l'un des antibiotiques avec cette même vitamine. Il s'agirait donc beaucoup plus d'un véritable phénomène de synergie que d'un simple effet d'addition des substances mises en jeu.

Malheureusement, là encore, presque toutes les expériences furent réalisées par méthode de diffusion, seule une expérimentation en milieu liquide aurait confirmé ces résultats.

L'hypothèse proposée pour expliquer ce mécanisme d'action fut la suivante : « L'effet favorable des combinaisons précitées reposerait sur le blocage de deux systèmes fermentaires indépendants l'un de l'autre. D'autre part, le Bépanthène modifierait de telle façon la perméabilité superficielle des bactéries que la concentration chimiothérapique, à l'intérieur de ces micro-organismes, s'en trouverait augmentée ».

Strahm et Wetzel pensèrent encore avoir influencé favorablement la sensibilité aux sulfamides de diverses souches de colibacilles grâce à la vitamine C (Redoxon « Roche »).

A son tour, Badiali [3] étudia, en 1954, l'action de la vitamine C sur le bacille de Koch. Il répartit cette vitamine à doses croissantes dans des tubes de Dubos. Après quinze jours d'étuve, il remarqua que celle-ci présentait une véri-

table action bactéricide proportionnelle à l'inoculum utilisé (de l'ordre de 1.000 γ pour un inoculum de 0,2 mg).

D'autre part, les bacilles tuberculeux laissés en contact avec la vitamine C, une fois repiqués en nouveau milieu de Dubos sans vitamine, se développeraient très mal et ne pousseraient qu'après une très longue période de latence. L'auteur n'explique pas le phénomène observé.

A cette époque, Rickels [94] reprit ces mêmes expériences sur une échelle plus importante. Il testa plusieurs vitamines dont C, B_1, B_2, B_6, Nicotamide et acide pantothénique vis-à-vis d'un grand nombre de souches microbiennes.

Ce travail considérable eut pour objet de mettre en présence successivement 203 souches de germes avec chacune des vitamines déjà énoncées.

Le seul reproche susceptible de lui être adressé réside dans la technique employée, car, lui aussi, n'utilisa que la méthode de diffusion en gélose.

Ses conclusions furent les suivantes :

1° De toutes les vitamines testées, seul l'acide pantothénique *in vitro* a montré par lui-même une influence d'inhibition de pousse sur les principaux germes utilisés. Ses taux d'action ont été de l'ordre de 550 γ par goutte pour de nombreux pneumocoques, streptocoques hémolytiques et streptocoques viridans, et de 5,5 mg par goutte pour la plupart des staphylocoques.

Toutefois, ces taux ont été abaissés à 55 γ par goutte pour

75 p. 100 des pneumocoques,

50 p. 100 des streptocoques viridans,

et seulement 20 p. 100 des staphylocoques.

2° Un renforcement d'activité de la pénicilline par l'une quelconque des vitamines n'a pas été observé.

3° Un renforcement d'activité des sulfamides a été très nettement observé par l'acide pantothénique vis-à-vis des souches de staphylocoques testées *in vitro*.

A l'opposé de tous ces travaux, d'autres expériences sont

beaucoup moins favorables à l'hypothèse d'action antibactérienne des vitamines par elles-mêmes. Mais elles sont, il faut bien le dire, moins nombreuses et en général moins approfondies.

Cependant, on peut toutefois retenir les travaux de Hocimoto, Ito, Yamamoto, Inone, Sakat et Sugano [59] qui traitent dans un nombre important d'expériences des modifications possibles de l'effet antibactérien de l'isoniazide par les vitamines. Ces auteurs sont alors conduits à admettre que les vitamines utilisées : B_1, B_2, B_6, C, acide folique, acide pantothénique, acide nicotinique... n'ont aucune influence sur l'activité de l'I. N. H.

Plus à l'opposé encore, on trouve les recherches de F. di Raimondo, N. Mannino et M. L. Orabona qui tendent toutes à prouver que le complexe B (riboflavine, pyridine, acide nicotinique, acide folique...) n'a que des effets inhibiteurs de l'activité antibiotique de la terramycine et de la tyrothricine, vis-à-vis de quelques souches de staphylocoques dorés *in vitro* [32].

Il convient, après la revue générale de tous ces travaux de laboratoire, de faire les remarques suivantes :

1° A l'étude d'un éventuel pouvoir antibactérien des vitamines, a souvent été mélangée la recherche d'une plus grande efficacité des associations vitamines-antibiotiques, d'où la confusion fréquente trouvée dans les exposés de ces expérimentations.

2° Ces expériences n'ont généralement porté que sur un antibiotique et sur une vitamine, d'où la diversité des résultats obtenus par les différents auteurs.

3° Les techniques de diffusion en gélose, utilisées dans ces expérimentations, ont depuis longtemps déjà été reconnues comme peu adéquates pour étudier les effets d'une association de produits sur une population microbienne.

Comme corollaire de leurs expérimentations *in vitro*, la

plupart de ces auteurs ont essayé, semble-t-il avec succès, des traitements par les vitamines seules ou par des associations vitamines-antibiotiques sur divers malades.

Ainsi, Hüllstrung [60] soumit 61 malades atteints de blennorragies totalement réfractaires à deux cures sulfamidées, aux traitements d'associations sulfamides-lactoflavine. Les résultats furent les suivants :

18 malades furent guéris, 26 devinrent passagèrement négatifs, 7 firent une rechute.

Strahm et Weitzel entreprirent à leur tour des essais cliniques sur 40 malades atteints de toutes sortes de suppurations microbiennes dues principalement à des staphylocoques. La plupart des traitements par association de sulfamides ou d'antibiotiques et de panthénol furent très efficaces.

Les auteurs signalèrent également les effets remarquables d'une solution contenant 20 p. 100 de gantrisine et 12,5 p. 100 de Bépanthène, utilisée en applications locales; les résultats consistant en une aseptisation quasi totale de la plaie et surtout en une diminution sensible de la durée de cicatrisation.

De même, selon Charpy [23], 18 cas d'urétrites gonococciques réfractaires à tous les antibiotiques d'alors furent traités par une association de sulfamide et de vitamines A ou C : 5 cas sur 8 furent guéris en associant sulfamide et vitamine A, et 8 cas sur 10 en associant sulfamide et vitamine C.

Un peu plus tard, Cocchi [27], à la clinique pédiatrique universitaire de Florence, remarqua également une meilleure efficacité du traitement de la tuberculose par la streptomycine et les sulfones lorsque ces médicaments étaient associés aux vitamines A ou C.

Enfin, Bendel [6], en Allemagne, publia des guérisons assez spectaculaires d'affections réfractaires à tout traitement, par des associations de sulfamides et de Redoxon « Roche » (vitamine C).

De tous ces essais de thérapeutique par les vitamines, ne peut-on pas non plus rapprocher le vieux traitement de la furonculose par la levure de bière qui, aux dires de nos grands anciens, avait une efficacité indiscutable.

D'après ces exemples cliniques, il semblerait qu'il y ait de réels avantages à retirer d'une thérapeutique mixte d'antibiotiques et de vitamines. Mais, dans le problème strict qui nous préoccupe actuellement, nous ne pouvons en aucun cas affirmer que ces résultats sont dus uniquement au pouvoir antibactérien de la vitamine utilisée ou au renforcement par celle-ci de l'action de l'antibiotique choisi, car nous savons que la plupart des vitamines et particulièrement les vitamines C et A agissent aussi comme stimulants de l'état général et comme potentialisateurs des moyens de défense de l'organisme.

Aussi, nous ne tiendrons compte que des résultats expérimentaux décrits plus haut pour conclure de la façon suivante :

Dans certains cas, quelques vitamines sont susceptibles de présenter vis-à-vis de différents germes un pouvoir antibactérien appréciable. Des associations d'antibiotiques et de vitamines semblent également être plus efficaces *in vitro,* à l'égard de quelques micro-organismes, que les antibiotiques utilisés seuls.

Il nous a paru intéressant de poursuivre personnellement ces travaux en essayant de dégager quelques constatations nouvelles, sans prétendre en aucune sorte apporter les preuves définitives de ces théories.

CHAPITRE II

EXPÉRIMENTATIONS PERSONNELLES

Ces travaux ont été volontairement limités à trois séries d'expériences :

1° Les vitamines peuvent-elles avoir, dans certains cas, *in vitro,* une action antibactérienne malgré leur rôle de facteur de croissance ?

2° Les vitamines modifient-elles le pouvoir bactériostatique ou bactéricide des antibiotiques *in vitro ?*

3° Les vitamines agissent-elles sur les germes *in vitro* pour les rendre plus sensibles ou plus résistants aux divers antibiotiques ?

1° Pour étudier l'action antibactérienne d'un produit, il suffit généralement de le mettre en contact direct avec différents germes en culture pour apprécier une éventuelle modification de pousse de ces derniers. C'est ce que nous avons fait pour douze vitamines.

Nous avons utilisé :

La vitamine A ou axérophtol;

La vitamine D ou calciférol;

La vitamine E ou tocophérol;

La vitamine B_1 ou thiamine;

La vitamine B_2 ou riboflavine;

L'acide pantothénique;

La vitamine P. P. ou nicotinamide;
La vitamine B_6 ou pyridoxine;
La vitamine B_{12} ou cobalamine;
La vitamine C ou acide ascorbique;
La vitamine I ou mésoinositol;
La vitamine H (association de H_1 ou biotine et de H' ou P. A. B.).

Pour plus grande commodité de manipulation, nous avons employé ces produits presque toujours sous forme de spécialités soit en ampoules, soit en dragées pulvérisées et mises en suspension, et parfois enfin des vitamines pures à l'état de poudre cristallisée ou inerte en suspension dans les milieux de culture. Citons ici les différentes spécialités auxquelles nous avons eu recours : Arovit, Calciférol, Ephynal, Bénerva, Béflavine, Bépanthène, Nicobion, Bécilan, Docémine, Laroscorbine, Paraminan, Inositol, etc. (*).

Les vitamines liposolubles, très peu maniables dans les milieux de culture usuels où elles sont insolubles, ont été souvent utilisées ici en suspension, mais leur activité s'en trouvait très certainement réduite. D'autre part, il a été très difficile d'évaluer leur dosage exact dans les cultures ainsi que les taux de concentration où elles pouvaient inhiber la pousse des germes.

Les germes testés furent des staphylocoques dorés d'isolement courant en laboratoire ou de collection, choisis sous forme de cinq souches dont deux étaient à peu près totalement résistantes aux différents antibiotiques (souches I et II).

La technique est simple : il suffit de rechercher le taux de chaque vitamine mise en solution dans un bouillon de culture, capable d'inhiber totalement la pousse de ces germes utilisés.

Les gammes de dilution ont d'abord été réalisées une

(*) A ce sujet, qu'il nous soit permis de remercier ici les Laboratoires Roche qui nous ont fourni presque toutes les spécialités de vitamines et même quelquefois des vitamines à l'état pur, facilitant et améliorant ainsi nos expériences.

première fois, pour dégrossir le travail, sur une très vaste échelle aux intervalles considérables. Puis, dans certains cas, de nouvelles gammes plus restreintes mais plus détaillées aux abords de la zone d'inhibition apportèrent alors une plus grande précision.

Les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau suivant, où figurent les taux d'inhibition de pousse des différentes vitamines vis-à-vis des cinq souches de staphylocoques.

Vitamines	Taux d'inhibition (en U ou en mg par cm³) pour les cinq souches de staphylocoques suivantes :				
	I	II	III	IV	V
Arovit (A)	10.000	8.000	1.500	5.000	5.000
Calciférol (D_2)	3	1,5	6	6	6
Ephynal (E)	20	20	10	5	2,5
Bénerva (B_1)	6	6	3	1,5	6
Béflavine (B_2)	0,600	0,550	0,550	0,600	1
Bépanthène (acide pantothénique)	12	5	1	20	10
Nicobion (P. P.)	5	4	15	10	8
Bécilan (B_6)	10	8	5	15	10
Docémine (B_{12})	0,050	0,100	0,025	0,050	0,030
Laroscorbine (C)	5	20	10	25	20
Paraminan (H_1 + H')	1	2	0,5	0,10	0,80
Inositol (I)	15	40	15	30	5

Devant ces résultats, nous pouvons formuler un certain nombre de remarques :

a) Les taux d'inhibition de pousse des diverses vitamines vis-à-vis de cinq souches de germes d'une même espèce semblant en tous points identiques sont tellement différents qu'on ne peut dire si des bactéries en apparence semblables

ont réellement des résistances aux vitamines aussi variées, ce qui, alors, n'apporte aucun intérêt en vue d'une thérapeutique possible par les vitamines elles-mêmes ou, il faut bien le reconnaître, si ces différences considérables sont dues à des erreurs d'expériences.

b) La majeure partie des produits utilisés étant des spécialités, on est en droit de se demander si l'excipient n'a pas son rôle à jouer dans le sens d'une toxicité possible vis-à-vis des germes testés.

c) On ne trouve aucun rapport entre les taux d'inhibition de pousse des cinq souches testées par les douze vitamines avec ces cinq souches elles-mêmes ni avec leurs états respectifs de sensibilité ou de résistance aux antibiotiques.

d) Seule, la vitamine B_2 (sous forme de Béflavine) semble présenter un certain intérêt dans les conditions d'expériences, tant par son taux assez faible d'inhibition des germes utilisés que par la stabilité relative de ce taux pour chacune des cinq souches testées.

Nous ne saurions trop insister ici sur le fait que ces expériences n'ont été pratiquées qu'un nombre insuffisant de fois sur le staphylocoque doré seulement, et encore uniquement sur cinq souches de ce germe.

En conséquence, nous ne pouvons conclure que de la façon suivante :

Les taux d'inhibition de pousse des vitamines vis-à-vis de certaines souches de staphylocoques, s'ils existent, sont trop élevés pour pouvoir jamais être obtenus en concentration sanguine au cours d'une éventuelle thérapeutique par voie interne. Tout au plus, les taux d'inhibition de ces staphylocoques par certaines vitamines telles que B_2 (600 γ par cm^3) sont susceptibles d'être atteints en médication externe.

Rapprochons de cette conclusion celle de Rickels [94] : l'auteur prétend que le panthénol n'agit qu'à des taux trop élevés pour être prescrit en médication interne. Cependant,

d'après lui, ces concentrations peuvent être atteintes facilement dans tous les produits d'usage externe, tels que pommades, tablettes pour la gorge, etc...

Mentionnons, avant de terminer ce paragraphe, qu'au cours de nos expériences, il a paru très nettement que la plupart des vitamines, à des taux très faibles de concentration, semblaient au contraire stimuler la croissance des germes testés. En opérant comme nous l'avons indiqué plus haut, au sujet des gammes de vitamines en concentration croissante, nous avons trouvé qu'elles réalisaient ainsi des pousses beaucoup plus rapides et beaucoup plus complètes dans les premiers tubes de la gamme que dans les tubes témoins n'ayant pas de vitamine.

Nous n'avons ni relevé ces résultats ni poursuivi leur étude expérimentalement, sachant que, comme nous l'avons dit au chapitre de l'icélomorphisme, les vitamines sont des facteurs de croissance très utiles et quelquefois même indispensables à la multiplication et à la croissance de la plupart des bactéries.

2° Beaucoup plus intéressante fut l'étude de l'action simultanée sur un même germe d'une vitamine et d'un antibiotique :

Comme exemple, nous avons choisi le chloramphénicol et une vitamine semblant avoir déjà fait ses preuves dans les travaux précédents : la vitamine B_2 sous forme de Béflavine « Roche ».

La technique utilisée fut la suivante :

Après avoir systématiquement éliminé la méthode de diffusion en gélose comme n'ayant pas une grande valeur de critère scientifique pour étudier un phénomène de synergie, nous avons choisi celle des dilutions dans les deux dimensions d'une surface, que nous avons empruntée à Y. Chabbert pour tester la synergie des antibiotiques [21]. D'ailleurs, nous nous inspirerons de la description de cette

méthode par cet auteur pour énoncer la technique que nous avons utilisée :

Il s'agit de constituer des gammes étendues de l'antibiotique et de la vitamine, de façon que les concentrations encadrent largement le point inhibiteur limite de chacun d'eux et on les associe suivant un dispositif en carré, grâce auquel chaque concentration de l'antibiotique se trouve associée à chacune des concentrations de la gamme de la vitamine utilisée.

On procède alors de la façon suivante :

On répartit 1 cm^3 de chaque concentration de la gamme d'antibiotique dans les tubes de Kahn de chaque colonne du dispositif et 1 cm^3 de chaque concentration de la gamme de vitamine dans tous ces mêmes tubes (fig. 2).

Les gammes utilisées sont au demi en commençant par zéro et comprennent huit à dix concentrations de chaque, ce qui fait soixante-dix à cent tubes au total. De cette façon, la colonne formant l'axe des y du tableau ne contient pas de chloramphénicol mais de la vitamine B_2 à dose croissante, de même la colonne formant l'axe des x ne contient pas de vitamine B_2 mais du chloramphénicol à concentration croissante. Il en résulte qu'au point d'intersection de ces deux colonnes, le tube de Kahn ne contient ni vitamine B_2 ni chloramphénicol, mais du bouillon pur. Il servira de témoin de pousse.

Pour terminer, chaque tube est ensemencé avec une quantité supposée connue et identique de germes, soit une goutte de culture en bouillon, récente de vingt-quatre heures. Le tout est placé à l'étuve.

Avec cette technique, il est possible d'étudier les phénomènes de bactériostase ou d'effet bactéricide pour tous les cas de combinaison de l'antibiotique avec la vitamine.

On sait en effet qu'il y a bactériostase si le nombre des germes à un temps donné est inférieur à celui du tube témoin, mais supérieur à l'inoculum.

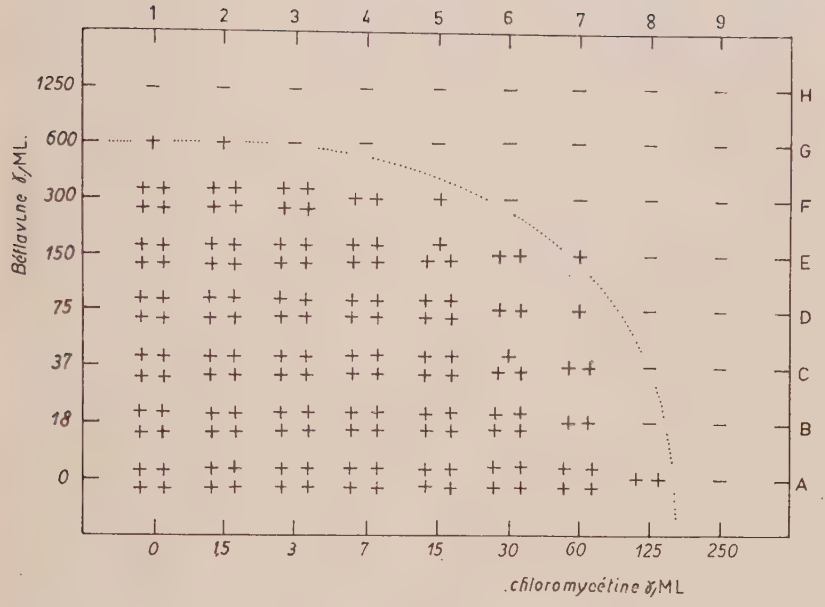
1 2 3 4 5 6 7 8 9
1250
600
300
150
75
37
18
0
Béflavine γ/ML.
H
G
F
E
D
C
B
A
0 15 3 7 15 30 60 125 250
chloromycétine γ/ML

Fig. 2.

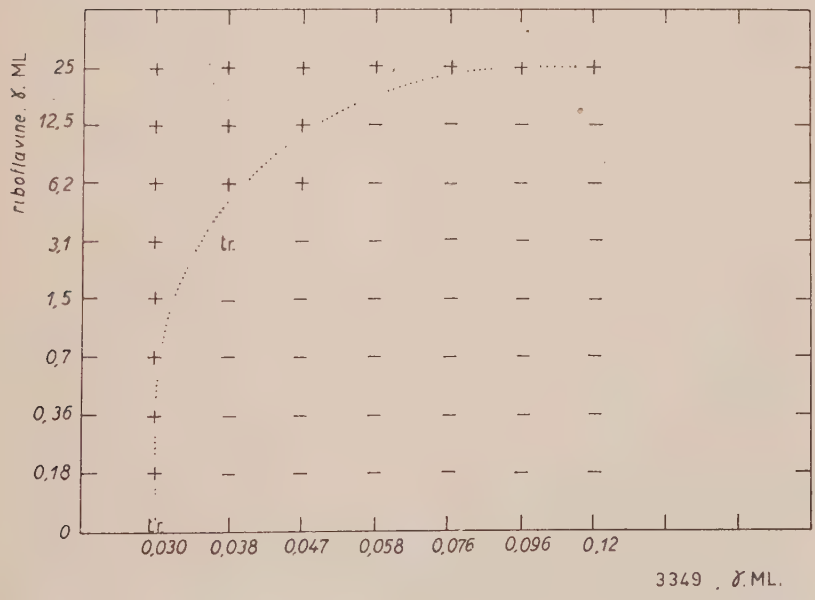
riboflavine. γ. ML
25
12,5
6,2
3,1
1,5
0,7
0,36
0,18
0
tr.
tr.
0,030 0,038 0,047 0,058 0,076 0,096 0,12
3349 . γ. ML.

Fig. 3.

Il y a effet bactéricide si le nombre des germes est inférieur au nombre des germes ensemencés.

La lecture est simple et, qu'il s'agisse de bactériostase ou d'effet bactéricide, l'action antibactérienne résultant de l'association des deux produits se déduira très vite de la forme de la courbe d'inhibition.

Cet effet peut être minimum et la courbe d'inhibition sera ici représentée par deux droites se coupant à angle droit, on dit qu'il y a seulement phénomène d'addition.

Cet effet peut être supérieur et la courbe d'inhibition obtenue sera alors une branche d'hyperbole ou de parabole s'écartant d'autant plus des deux droites précédentes que le résultat antibactérien de l'association est meilleur.

Rappelons que, dans le cas présent, la gamme de vitamine B_2 allait croissant de 0 à 1250 γ par cm^3 dans le sens de l'ordonnée et que la gamme de chloramphénicol allait croissant de 0 à 250 γ par cm^3 dans le sens de l'abscisse.

Le germe testé était un staphylocoque doré de collection.

La lecture au bout de vingt-quatre heures a donné les résultats assez intéressants qui se dégagent eux-mêmes du schéma rapporté intégralement ici :

29	tubes étaient restés stériles						(–)
30	—	avaient poussé pratiquement à			100	p. 100	$(^{++}_{++})$
2	—	—	—	—	75	—	$(^{+}_{++})$
6	—	—	—	—	50	—	(++)
5	—	—	—	—	25	—	(+)

Nous répétons que ces taux de pousse ou d'inhibition partielle sont donnés par rapport au tube A 1 n'ayant ni Béflavine ni chloramphénicol et, de ce fait, étant considéré comme poussant à 100 p. 100.

Cette appréciation du taux de pousse pourrait être très simplement réalisée comme le dit Y. Chabbert [21] par comparaison photométrique. Nous avons utilisé ici un mode de numération assez grossier mais très suffisant, inspiré de la numération des germes dans la technique de l'étude du

pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques [22].

On fait une dilution au quart, au demi et aux trois quarts du tube témoin après les vingt-quatre heures d'étuve. On prélève une anse dans chaque dilution et on fait des stries de 5 cm de long sur gélose en boîte de Petri. On procède de même avec chaque tube après les vingt-quatre heures d'étuve et une simple comparaison du nombre de stries ayant poussé et du nombre de colonies sur la dernière strie donne assez facilement un rapport direct entre le nombre de germes ayant survécu dans chacun des tubes et le nombre de germes existant après une pousse normale dans le tube témoin.

Bref, la forme de la courbe d'inhibition obtenue nous offrait une preuve très nette de synergie entre le chloramphénicol et la Béflavine sur le germe testé.

En effet, le tube G 1 pousse encore à 25 p. 100 malgré 600 γ par cm^3 de B_2, et le tube A 8 pousse encore à 50 p. 100 malgré 125 γ par cm^3 de chloramphénicol, alors que le tube F 6, par exemple, est totalement inhibé avec seulement 300 γ par cm^3 de B_2 et 30 γ par cm^3 de chloramphénicol en association.

Il nous a paru intéressant de reproduire ici la courbe d'inhibition d'effet antibiotique du 3349 par la Riboflavine, réalisée par Madinaveïtia, dont nous avons parlé au chapitre de l'icélomorphisme (fig. 3).

Tout comme dans notre courbe (chloramphénicol-B_2), il s'agit de l'étude d'interaction d'un antibactérien (dans le cas particulier, l'action d'inhibition du 3349 s'effectue vis-à-vis de *Lactobacillus casei)* et de la même vitamine. Mais, cette fois, il y a analogie structurale moléculaire entre les substances testées, et il ne s'agit plus de potentialisation mais bien d'inhibition. La forme de la courbe obtenue est en effet totalement opposée à celle que nous avons eue dans notre expérience.

Afin de mieux faire ressortir l'allure totalement opposée des deux courbes, nous les avons présentées de façon

rigoureusement identique, pour cela nous avons dû intervertir les coordonnées de la courbe décrite par Madinaveïtia dans son compte rendu [72].

Il aurait été intéressant de pratiquer d'autres expériences en utilisant d'autres vitamines avec cet antibiotique, et également d'autres antibiotiques avec différentes vitamines.

Nous aurions dû aussi employer d'autres souches de staphylocoques et même d'autres germes bien différents.

Hélas, un temps limité ne nous permit pas de renouveler plusieurs fois cette expérience, mais, dans le cas présent, le résultat est net et il semble qu'en poursuivant de tels travaux nous aurions trouvé d'autres cas analogues pour confirmer les avantages de telles sortes d'associations *in vitro*.

Quoi qu'il en soit, nos conclusions ne peuvent être que celles-ci : la vitamine B_2 sous forme de Béflavine et le chloramphénicol à doses respectivement inactives par elles-mêmes peuvent présenter une réelle activité *in vitro* vis-à-vis de certains staphylocoques dorés du fait de leur association. Nous nous garderons de généraliser cette théorie, qui repose sur des notions encore trop incertaines du fait d'une expérimentation trop limitée.

Toutefois, reprenant les données du premier chapitre, il nous est permis d'écrire : si une action d'inhibition d'effet antibactérien peut exister entre vitamines et antibiotiques, lors des cas d'icélomorphisme, il semble qu'il existe également dans certains cas de ces mêmes associations, en dehors de tout icélomorphisme, des phénomènes de potentialisation des effets antibactériens de l'antibiotique par certaines vitamines.

3° En dernier lieu, nous avons étudié l'action directe des vitamines sur différents germes, afin de savoir si cette action modifiait la résistance ou la sensibilité de ces bactéries vis-à-vis des antibiotiques. Il s'agissait là d'un véritable phénomène de génétique.

Le nombre des travaux fut important, surtout par les différentes techniques utilisées; le principe d'expérimentation restait cependant le même :

Imprégner les germes de vitamine, en espérant, par de nombreux contrôles successifs, voir la sensibilité primitive se modifier.

Les techniques employées furent les suivantes :

Passages directs en bouillon additionné de vitamine de quarante-huit heures en quarante-huit heures avec contrôle de sensibilité tous les quatre ou cinq jours.

Passages directs sur gélose imprégnée de vitamine de cinq jours en cinq jours, avec test de sensibilité tous les huit jours.

Enfin, culture sur gélose vitaminée dont la concentration en vitamine allait en croissant d'un côté à l'autre de la boîte de Petri, en prélevant toujours la colonie ayant poussé dans la zone la plus riche en vitamine, pour la repiquer aussitôt sur une autre boîte identiquement constituée (fig. 5) ou, ce qui revient au même, sur gélose pure inclinée permettant à la vitamine en suspension ou en solution de l'imprégner plus ou moins selon l'endroit de la boîte de Petri (fig. 4).

Coupes de ces boîtes, ainsi préparées :

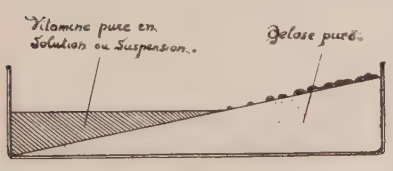

Fig. 4.

Fig. 5.

Les contrôles de sensibilité étaient régulièrement effectués soit par antibiogramme, soit par étude du pouvoir bactéricide, selon la méthode de Chabbert.

D'emblée, nous pouvons dire que, sous l'effet des vitamines, nous n'avons jamais pu obtenir de résistance secondaire sur des germes déjà sensibles à des antibiotiques.

Par ailleurs, les résultats obtenus, en agissant sur des germes résistants dans le but de les faire devenir sensibles, furent plutôt variables et même décevants :

Malgré quelquefois soixante passages successifs, la plupart des souches n'ont pas varié ou, du moins, si peu que ces expériences n'apportent pratiquement aucune preuve scientifique. Cependant, quoique bien peu nombreux, des cas positifs furent obtenus; les souches semblèrent alors varier très rapidement dès le début en très peu de passages.

Parmi ceux-ci, citons les exemples suivants qui portèrent sur trois pyocyaniques et dix-sept staphylocoques résistants aux antibiotiques. Chacune des souches a été successivement testée par les vitamines B_2, acide pantothénique, B_{12}, I et H. Des résultats positifs ne furent enregistrés que pour la vitamine B_2 (quatre cas) et l'acide pantothénique (un cas) selon le tableau suivant :

Germes testés	Nombre de souches	Souches devenues plus sensibles	Souches restées résistantes
B. pyocyaniques *(Pseudomonas æruginosa)*.	3	1	2
Staphylocoques dorés..	17	3	14

Pour la vitamine B_2, les germes ayant varié sont devenus sensibles de la façon suivante :

	Sensibilité primitive					Nombre de passages	Concentration des milieux en vitamines	Sensibilité secondaire				
	P	A	T	C	S			P	A	T	C	S
Pseudom. æruginosa.	R	R	R	R	R	21	400 γ par cm³	19	R	R	25	13
Staphyl. « Arnou »...	R	R	R	R	R	3	500 γ par cm³	48	28	28	35	16
Staphyl. « Daviaud ».	R	R	R	R	R	10	450 γ par cm³	13	15	16	26	13
Staphyl. « Gardère ».	R	R	R	R	R	8	500 γ par cm³	R	15	15	22	R
	Tet	Er	Ne	Ba	Fr			Tet	Er	Ne	Ba	Fr
Staphyl. « Gardère ».	R	25	R	R	R	8	500 γ par cm³	13	30	12	R	13

Pour l'acide pantothénique :

	Sensibilité primitive					Nombre de passages	Concentration des milieux en vitamines	Sensibilité secondaire				
	P	A	T	C	S			P	A	T	C	S
Staphyl. « Gardère ».	R	R	R	R	R	16	2 mg par cm³	R	R	R	15	R
	Tet	Er	Ne	Ba	Fr			Tet	Er	Ne	Ba	Fr
Staphyl. « Gardère ».	R	25	R	R	R	16	2 mg par cm³	13	25	13	15	12

Les chiffres représentent ici les diamètres en mm des zones de sensibilité dans les antibiogrammes (R = Résistant).

P = Pénicilline.
A = Auréomycine.
T = Terramycine.
C = Chloromycétine.
S = Streptomycine.
Tet = Tétracycline.
Er = Erythromycine.
Ne = Néomycine.
Ba = Bacitracine.
Fr = Framycétine.

Le cas du staphylocoque « Arnou » nous ayant paru particulièrement typique, nous reproduisons ici le schéma de sa modification de sensibilité (fig. 6, 7, 8).

Dans ces graphiques, la courbe du haut représente les variations de sensibilité du germe selon les diamètres en millimètres des zones d'inhibition autour des disques d'anti-

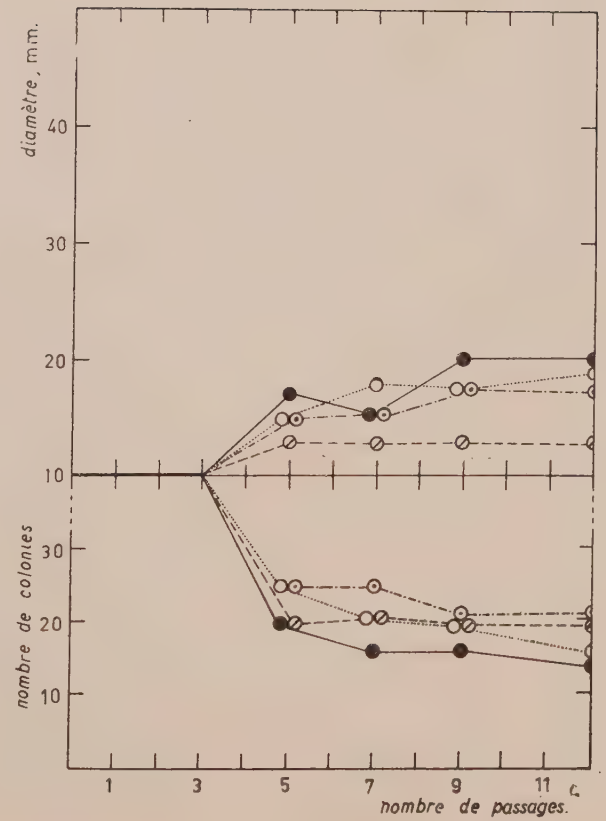

FIG. 6.

MODIFICATIONS DE LA SENSIBILITÉ DU STAPHYLOCOQUE « ARNOU » VIS-A-VIS DE CERTAINS ANTIBIOTIQUES, PAR PASSAGES EN MILIEUX USUELS CONTENANT DE LA VITAMINE B_2.

Légendes :

FIG. 6. — Passages en bouillon ordinaire additionné de vitamine B_2 à raison de 125 γ par cm³.

FIG. 7. — Passages en bouillon ordinaire additionné de vitamine B_2 à raison de 250 γ par cm³.

FIG. 8. — Passages en bouillon ordinaire additionné de vitamine B_2 à raison de 500 γ par cm³.

——●—— : pénicilline.
.....O..... : streptomycine.
– – – –⊘– – – – } auréomycine. terramycine.
–·–·–·–·–⊙–·–·–·–·– : chloramphénicol.

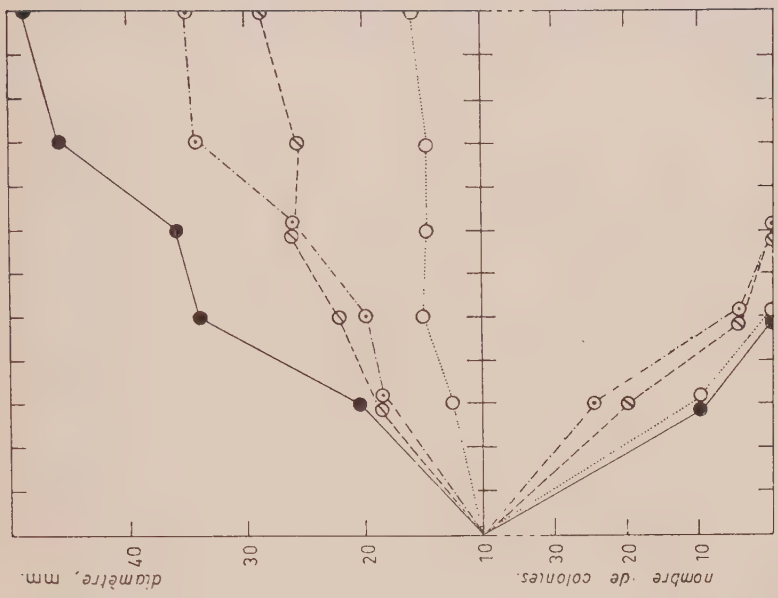
diamètre, mm.
nombre de colonies.
nombre de passages.

Fig. 8.

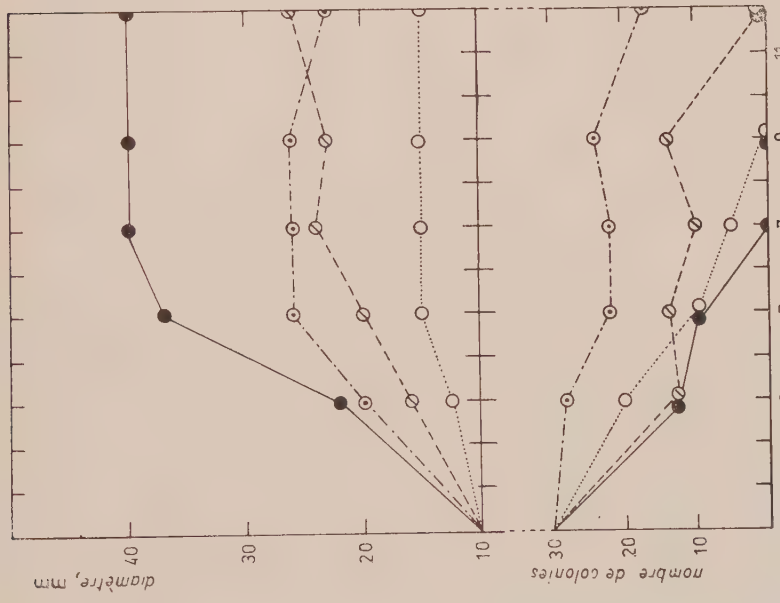
diamètre, mm
nombre de colonies
nombre de passages

Fig. 7.

biotiques lors des antibiogrammes effectués au cours des différents passages en vitamines (un diamètre de résistance totale étant fixé à 10 mm, puisque le diamètre du disque d'antibiotique équivaut à celui-ci).

La courbe du bas représente les variations du nombre des colonies restées résistantes dans les zones de sensibilité autour des disques d'antibiotique (le nombre de 30 colonies étant pris comme maximum arbitraire dans ces zones de sensibilité, maximum alors bien proche d'une résistance totale de la souche vis-à-vis de l'antibiotique).

La figure 6 représente ces sortes de variations de sensibilité du germe pour des passages en milieux usuels contenant 125 γ par cm^3 de B_2, la figure 7 pour 250 γ par cm^3, et la figure 8, pour 500 γ par cm^3.

La souche témoin ayant subi un même nombre de passages en milieux usuels sans vitamine, n'a jamais varié et sa résistance est restée stable pendant tout le temps de l'expérience.

La nouvelle souche ainsi devenue sensible à la plupart des antibiotiques sembla très stable, malgré l'arrêt des passages en vitamine B_2. Mentionnons qu'elle présentait toujours les mêmes caractères morphologiques et biologiques (plasma-coagulase, Chapman, milieux hostiles, etc.) que la souche primitive restée résistante. Malheureusement, elle fut perdue au moment où nous allions effectuer les contrôles d'authenticité par la technique des « phages ».

Un instant, la présence de faits analogues constatés dans d'autres expériences nous fit penser qu'il pouvait y avoir une sorte d'état de résistance croisée entre l'antibiotique et la vitamine, c'est-à-dire qu'une souche résistante à un antibiotique pouvait devenir, par passages successifs en vitamine, à son tour résistante à cette vitamine et retrouver de ce fait sa sensibilité à l'antibiotique. En réalité, aucune preuve dans ce sens n'a pu apparaître au cours de nouvelles recherches.

A partir de ce moment, le travail a été continué dans

les laboratoires de Y. Chabbert, à l'Institut Pasteur, et il a pu se dégager les données directrices suivantes :

La résistance à la Béflavine de souches de staphylocoques résistant à plusieurs antibiotiques est très difficile à obtenir, soit par la technique de passages en milieu liquide, soit par la recherche directe des mutants résistants suivant le procédé de Demerec ou le « Gradient plate » de Szybalski; des modifications nettes de sensibilité à la Béflavine n'ont jamais pu être mises en évidence.

Au cours de ces passages, cependant, pour trois souches différentes, un isolement a permis d'observer la présence de quelques variants chloromycétino-sensibles chez des germes chloromycétino-résistants originels.

Le phénomène n'a pas été observé pour les autres antibiotiques.

Ces variants ne présentent pas de différence significative de sensibilité vis-à-vis de la Béflavine.

Des mélanges à parties égales de staphylocoques chloromycétino-résistants et de leurs variants chloromycétino-sensibles restent stables après de multiples passages en présence ou en l'absence de doses sub-inhibitrices de Béflavine.

Des variants chloromycétino-sensibles ont été observés dans des souches de staphylocoques de collection classées comme chloromycétino-résistantes.

En résumé, les hypothèses peuvent être formulées actuellement de la façon suivante :

Des variants sensibles sont susceptibles d'apparaître dans une population de staphylocoques résistant au chloramphénicol, la Béflavine ne semble pas jouer un rôle dans l'apparition de ce phénomène (Y. Chabbert et J. M. Debruge, à paraître).

Ainsi, pour ce qui nous intéresse ici, malgré quelques cas troublants que nous avons livrés tels au lecteur, il n'a pu, au cours de nombreuses expériences *in vitro*, être

démontré que la vitamine pouvait agir en quoi que ce soit sur des germes résistant aux antibiotiques pour les rendre secondairement sensibles.

En conclusion de ce chapitre :

1° Les vitamines en elles-mêmes ont sans doute pour la plupart une action antibactérienne *in vitro*, mais les taux de concentration actifs ne semblent pas applicables actuellement à une thérapeutique interne.

2° Les associations de vitamines et d'antibiotiques semblent, *in vitro*, quelquefois plus efficaces que les antibiotiques employés seuls.

3° Un germe sensible à un antibiotique ne peut devenir secondairement résistant sous l'action d'une vitamine; la « sensibilisation » d'un germe résistant vis-à-vis d'un antibiotique par une vitamine n'a pu être démontrée malgré certains résultats d'expériences pouvant paraître assez significatifs. Tout phénomène de sensibilisation secondaire devant plutôt être considéré comme spontané et sans cause actuellement connue.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — Il peut exister un antagonisme total entre un antibiotique et une vitamine lorsqu'il s'agit d'un vrai cas d'icélomorphisme, c'est-à-dire lorsque ces produits, d'action totalement opposée vis-à-vis d'un même germe, présentent une analogie de structure moléculaire et lorsque l'effet de l'un est capable de se substituer à l'effet de l'autre et vice-versa, selon le rapport qui existe entre les quantités de chacun des corps mis en présence dans le milieu de culture. En dehors de l'opposition sulfamide-acide *p*-aminobenzoïque, il ne semble pas que l'on ait à considérer de telles possibilités d'antagonisme dans une thérapeutique d'association courante.

II. — Les antibiotiques sont susceptibles de provoquer des accidents secondaires, dont certains présentent des rapports étroits et réels avec une avitaminose. L'efficacité d'un traitement préventif ou curatif de ces manifestations secondaires à l'antibiothérapie par les vitamines paraît assez bien prouvée par les expériences réalisées sur des animaux de laboratoire.

Par contre, les faits cliniques ne peuvent apporter aucune preuve dans ce sens.

III. — L'action antibactérienne des vitamines existe pour presque toutes d'entre elles, mais ne semble pas d'application clinique courante, car les taux efficaces de concentration sont trop élevés pour être réalisés en médication interne.

L'association vitamine B_2 (sous forme de Béflavine) chloramphénicol montre, *in vitro,* un effet antibiotique vis-à-vis d'un staphylocoque doré plus grand que celui de l'antibiotique seul.

En serait-il de même pour d'autres associations ? Probablement, mais la preuve dans ce sens réclamerait d'autres expérimentations.

Malgré les quelques résultats assez curieux relatés ici, nous n'avons pu démontrer que les vitamines pouvaient modifier la sensibilité primitive des germes aux antibiotiques.

Sur le terrain pratique, quels risques peut-on craindre de l'utilisation d'un traitement mixte vitamine-antibiotique ?

De toute façon, il ne semble pas que l'on ait à redouter une nocivité quelconque de l'association, au maximum peut-on constater une inefficacité totale du traitement. Ces risques sont à peu près inexistants, du fait de la rareté des vrais cas d'icélomorphisme.

Quels avantages, au contraire, peut-on retirer d'une telle thérapeutique ?

Une potentialisation de l'action antibactérienne de l'antibiotique par la vitamine est possible.

Les vitamines peuvent avoir un effet préventif des accidents secondaires de l'antibiothérapie.

L'effet antibactérien des vitamines en elles-mêmes, ainsi que l'action de « resensibilisation » des germes résistant aux antibiotiques peuvent encore être envisagés ici, bien que certainement très secondaires, voire même souvent inexistants.

Enfin, une telle thérapeutique mixte peut encore apporter deux effets dus aux vitamines seules, effets dont l'étude n'entre pas dans le cadre de ce travail.

1° L'action générale anti-infectieuse de la plupart des

vitamines intervenant sur l'état général en stimulant la formation des anticorps.

2° L'action pharmacodynamique des vitamines employées à hautes doses, dont l'efficacité reconnue de nos jours en fait de véritables médicaments couramment utilisés dans la pharmacopée moderne, bien que cette action ne soit pas encore précisée.

Bref, il semble que nous n'ayons rien à redouter d'une thérapeutique d'association vitamine-antibiotique et qu'au contraire nous avons beaucoup à y gagner.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
F.-J. TRAISSAC,

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 12 Novembre 1955
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE *

1. Abel F. Y. E., Les accidents cutanés et muqueux des médications antibiotiques. Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1952, n° 101. 1 vol. 79 p., impr. Sammarcelli Fr., édit., Bordeaux.
2. Aubertin E. & Vérin V., Accidents cutanés de la chloromycétine et de l'auréomycine. Soc. Méd. Clin., Bordeaux, 19 janvier 1951. *J. Méd. Bordeaux*, 1951, **3**, 431.
3. Badiali C., Romano G. & La Placa M., Influenza della vitamino C sullo sviluppo del B. di Koch. *Nuov. ann. ig. Microbiol.*, 1954, **5**, 217-221.
4. Battesti P., Syndrome dysphagique après un traitement par la chloromycétine et l'auréomycine. Soc. Méd. Marseille, 11 juin 1952.
5. Beker & Pulasky, Effets de la terramycine sur la flore intestinale. *Ann. Acad. Sc. New-York*, 1950, **53**, 324.
6. Bendel A., Kombinationstherapie von Sulfonamiden mit Redoxon. Separadruck aus der « Praxis ». *Scheweizerische Rundschau für Medizin*, 1951, **21**, 445.
7. Benhamou Ed., Destaing F. & Sorrel A., Le renfort vitaminique. Congrès français de Médecine, XXX^e ses., Alger, 1955, p. 355.
8. Bertoye & Dechavanne, Rôle des antibiotiques dans la croissance des nourrissons débilités et hypotrophiques. *Pédiatrie*, 1953, **8**, 903-907.
9. Bickel G., Les complications de la thérapeutique par les antibiotiques. *Concours médical*, 1954, **76**, 2085-2088.
10. Blake, The therapeutic indications of sulfonamides and penicillin. *J. Amer. med. Ass.*, 1945, **127**, 515.
11. Boone I. N. & Woodward K., Relation of pyridoxine and its derivatives to the mechanisme of action of Isoniazid. *Proc. Soc. exp. Biol. N.-Y.*, 1953, **84**, 292-296.
12. Brehant & Finas, Rôle thrombogène des antibiotiques et danger de leurs usages immodérés. *Presse méd.*, 1951, **59**, 48.

(*) Les références bibliographiques sont abrégées en conformité avec l'ouvrage récemment publié par l'U. N. E. S. C. O. : « Les périodiques médicaux dans le monde », 1 vol., 237 p., Who and Unesco et Masson & C^ie, édit., Paris, 1953.

13. Brisou J., Antibiotiques et synthèse du complexe B. *Presse méd.*, 1953, **61**, 748.
14. Brouqui J. L. E., Le problème des antivitamines. Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1946, n° 60. Impr. E. Drouillard, édit., Bordeaux.
15. Bryer, Schvenbach, Chandler, Bliss & Long, Aureomycin Experimental and clinical investigations. *J. Amer. med. Ass.*, 1948, **138**, 117.
16. Buggs, Bronstein, Hirsfeld & Pilling, The *in vitro* action of Streptomycin on bacteria. *J. Amer. med. Ass.*, 1946, **130**, 65.
17. Calet C., Rerat A. & Jacquot R., Action d'épargne des antibiotiques pour quelques vitamines du groupe B. *C. R. Acad. Sc.*, 1953, **236**, 2340-2342.
18. Carrère L. & Roux J., Action de la terramycine sur la flore intestinale aérobie du Cobaye et du Chat. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **81**, 332.
19. Cedrangolo F., Idrazide dell' acido isonicotinico ed acido glutammico. *Biochim. applicata*, 1954. **1.**
20. Chabbert Y., Aspects de la résistance des germes aux antibiotiques. *Presse méd.*, 1952, **79**, 1683-1686.
21. Chabbert Y., Action des associations d'antibiotiques sur les germes aérobies. *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **84**, 545.
22. Chabbert Y., Etude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **85**, 122.
23. Charpy J., Immunité naturelle contre le gonocoque. Rôle de la vitamine A. Expérimentation chez l'Homme. *Ann. Derm. Syph.*, 1947, **7**, 226-227.
24. Chini V., Fabbisogno vitaminico C antibiotic. *Acta vitamin. (Milano)*, 1953, **7**, 69.
25. Chorine V., Action de l'amide nicotinique sur les bacilles du genre *Mycobacterium*. *C. R. Acad. Sc.*, 1945, **220**, 150-151.
26. Claudon D. B. & Holbrook A. A., Anémie aplastique mortelle associée à un traitement par le chloramphénicol. *J. Amer. med. Ass.*, 1952, **149**, 912-914.
27. Cocchi C., Primi resultati nella terapia delle meningiti tubercolari con la streptomicina associata a sulfone e vitamina A. *Riv. Clin. Pediatr.*, 1948, **46**, 209-275.
28. Curd F. H. S., Davey D. G. & Rose F. L., Antimalarials and riboflavin. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1944.
29. Dalsace J., Intolérance digestive à la terramycine. Action des antibiotiques. *Presse méd.*, 1952, **60**, 306.
30. De P. Datta H. N. & Roy I. K., Studies on the biosyntheses of B vitamins. VI : Effect of different bactericidal agents on the biosyntheses of nicotinic acid and riboflavin in animals. *Indian J. med. Res.*, 1951, **39**, 353-360.

31. Deyke & Wallace, Apparition d'anémie aplastique au cours de la streptomycinothérapie. *J. Amer. med. Ass.*, 1948, **130,** 1098.

32. Di Raimondo F., Mannino N. & Orabona M. L., Inibizione vitaminica dell' antibiosi per antagonismo metabolico. Ricerche *in vitro* su *Staphylococcus aureus* con terramycina e tirotricina, 1954.

33. Donatelli G., Azione della vitamina A nelle uretriti agonococciche. *Acta vitamin.*, 1949, 121-123.

34. Duchesnay G., Accidents thérapeutiques provoqués par les antibiotiques d'origine fungique. *Thérapie*, 1953, **8,** 632-662.

35. Dupuy H., Contribution à l'étude des modifications physico-chimiques de la flore microbienne intestinale par les antibiotiques. Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1952, n° 159, dactylographiée.

36. Duverne J., Muller & Bonnayme, Les accidents cutanéo-muqueux observés au cours des traitements par la chloromycétine dans un service de typhoïdiques. *Lyon méd.*, 1950, **17,** 274.

37. Dyke W. J. C., Hind H. G., Riding D. & Shaw G. E., Bacterial syntheses of B_{12} vitamin. *Lancet*, 1950, **258,** 486-488.

38. Eisenberg G. M. & O'Loughlin J. M., Bacterial susceptibility to antibiotics study of activity *in vitro* of combinations of antibiotics. *Amer. J. clin. Path.*, 1953, **23,** 1040-1049.

39. Eisenberg G. M. & O'Loughlin J. M., Bacterial susceptibility to antibiotics activity of selected combination of antibiotics compared with activity of separate components. *Amer. J. clin. Path.*, 1953, **23,** 1050-1053.

40. Faloon W. W., Metabolic and histologic studies in patients witch and without liver desease receiving chloramphenicol and oxytetracyclin. *J. Lab. clin. Med.*, 1954, **44,** 79-90.

41. Fildes P., Woods D. D., Mc Ilwain H., Work T. S., Rydor H. N., Rose F. L., Walker J., Albert A. & Stacey M., A discussion on antibiotics activity of growth factor analogues. *Proc. roy. Soc. B.*, 1949, **136,** 145-181.

42. Finland, Collins, Gocke & Wells, Therapeutic by aureomycin. *Ann. inter. Med., U. S. A.*, 1949, **31,** 390.

43. Fradet J., Contribution à l'étude des accidents provoqués par les antibiotiques. Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1954, n° 274. 1 vol., 55 p., impr. Delbrel, édit., Bordeaux.

44. Frienden E. H., Synergistic action of nicotinamid upon penicillin. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1945, **60,** 352.

45. Gacougnolle, Contribution à l'étude de l'action de la chloromycétine sur les entérobactéries *in vitro*. Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1950, n° 16, dactylographiée.

46. Gaddum J. H., The antagonism of Drugs. *Brit. med. Bull.*, 1944, **3-4,** 71.
47. Girard M., Fraisse H. & Simion R., A propos d'entérocolites graves consécutives aux traitements par les antibiotiques d'origine fungique. *J. Méd. Lyon,* 1954, **35,** 833-843.
48. Glaser R. I. & Smith D. F., Anémie aplastique chez un malade traité par le chloramphénicol. *Amer. J. med.,* 1952, **13,** 782.
49. Goldfever A. & Wacker, La stomatite streptomycinique. *Schweiz. med. Wschr.,* 1949, **79,** 1990.
50. Goudemand M., Les accidents sanguins provoqués par les antibiotiques. *Sang,* 1953, **24,** 552-571.
51. Green D. E., Currents in Biochemical research, 1946. Interscience publishers inc. New-York, 1 vol., 486 p.
52. Guggenheim K., Halevy S., Hartmann I. & Zamir R., The effect of antibiotics on the metabolisme of certain B vitamins. *J. Nutr.,* 1953, **50,** 245-253.
53. Hallinger L., Silber R. & Neumann G., Inhibition effect of 5-6 dimethyl-benzimidazol and of 1-2 dimethyl 4-5 diamino-benzene on growth of *Mycobacterium tuberculosis. Proc. Soc. exp. Biol.,* 1954, **85,** 624-626.
54. Ham W. E. & Scott K. W., Intestinal syntheses of biotin in the Rat effect of deficiencies of certain B vitamins and of sulfasuxadine and terramycin. *J. Nutr.,* 1953, **51,** 423-433.
55. Hargraves, Milin & Heck, Anémie aplastique consécutive à l'administration de chloramphénicol. *S. Ann. Ass.,* 1952, **14,** 1293-1300.
56. Hazard J., Accidents provoqués par les antibiotiques d'origine fungique. *Ann. Méd.,* 1954, **20,** 35.
57. Heise E. & Kimbel K. H., Untersuchungen über enterale antibiose bei der ratte. II : Veranderungen der hant und der haarkleider. *Z. ges. exp. Med.,* 1954, **123,** 326-331.
58. Herrel-Heilman & Wellman, Some observations bacteriologic pharmacologic and therapeutic of terramycin. *Ann. New-York Acad. Sc.,* 1950, **53,** 448.
59. Hocimoto S., Ito, Yamamoto M., Inone I., Sakat J. & Sugano T., The influence of various vitamins, sugars and ketone compounds on the bacteriostatic action isonicotinic ac. hydrazid on tubercle bacilli. *Kekkaku,* 1954, **29,** 190.
60. Hüllstrung H., Zur frage der ursache der zunchmenden Sulfonamidresistenz der gonokokken und Weze zu deren beseitigung. *Klinik und Praxis, Munich,* 1946, **12,** 234-236.
61. Janbon M., Bertrand L. & Puech P., Anémie secondaire à la prise orale prolongée de chloramphénicol. *Montpellier méd.,* 1951, **39,** 143.
62. Janbon M., Bertrand L., Roux J. & Salvaing J., Superinfections staphylococciques de l'intestin et accidents choléri-

formes de la terramycine. *Bull. Acad. nat. Méd.*, 1952, **136,** 59.

63. Janot M. M. & Keufer J., Mécanismes biochimiques de l'activité des antibiotiques. Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953, 1 vol., 72 p.
64. Kimbel K. H., Heise E. & König H., Untersuchungen über enterale antibiose beï der ratte. I : Veranderungen der glucosebelastungskurve. *Z. ges. exp. Med.*, 1954, **123,** 265-278.
65. Kleitsh P., Hémorragie gastrique mortelle après administration d'auréomycine. *Ann. J. dig. Dis.*, 1951, **8,** 100.
66. Kohler ver Kleinfelder H., La langue noire pileuse au cours d'un traitement parentéral par pénicilline. *Arztliche Wschr.*, 1950, **13,** 221.
67. Lattes, Comisioner & Giselman, Manifestations buccales d'intolérances à la terramycine. Soc. Stom. fr., 16 décembre 1951. *Rev. Stom.*, 1952, **53,** 159.
68. Lefebvres & Boisselot J., Rôle des bactéries du tractus digestif dans la synthèse des vitamines chez les mammifères et les oiseaux. *Ann. Nutr. Alim.*, 1952, **6,** 5-25.
69. Long, Bliss, Chandler, Schoenbach & Bryer, Bases expérimentales et utilisation clinique des antibiotiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, **79,** 726.
70. Loyd E. L., Anémie aplastique et chloramphénicol. *Minerva med.*, 1950, 640.
71. Machebœuf M., Les cénapses lipoprotéidiques. *Exp. ann. Biochim. med.*, 1945, **5,** 100. Masson & C^ie^, édit., Paris, 1945.
72. Madinaveïtia J., The antagonism of some antimalarial drugs by riboflavin. *Biochem. J.*, 1946, **3,** 373-375.
73. Manhein S. D., Complications anorectales dues à l'auréomycine. *N. Y. J. Med.*, 1951, **51,** 2759.
74. Martin J. G., Biological Antagonism. 1951, Blakiston company inc. New-York - Toronto.
75. Martin, De l'action des sulfamides et des antibiotiques sur la flore bactérienne intestinale. *In* suppl. *Paris méd.*, mai-juin 1951.
76. Maury F., Modification de la flore microbienne intestinale aérobie du côlon sous l'action de divers antibiotiques. Thèse Doct. Méd., Montpellier, 1952, dactylographiée.
77. Mc Connel R. B. & Cheetham H. D., Acute pellegra during isoniazid therapy. *Lancet*, 1952, **2,** 430-434.
78. Mc Coy E., Changes in the host flora induced by chemotherapeutic agents. *Ann. Rev. Microb.*, 1954, **8,** 257-272.
79. Mollaret & Bastin, Etude clinique des accidents sanguins. Congrès français de Médecine, XXX^e^ ses., Alger, 1955, p. 47.
80. Mouriquand G., Entéro-carences vitaminiques et antibiotiques. *J. Méd. Lyon*, 1952, **775,** 373-430.

81. Mozer, Antibiotiques et flore de substitution. *Il penicillino*, 1953, **60**, 94.
82. Neuzil E., Les facteurs vitaminiques B_6 (Notions fondamentales et acquisitions récentes). *J. Méd. Bordeaux*, 1954, **131**, 1257-1281.
83. Neuzil E., Acquisitions récentes dans le domaine des tuberculostatiques de synthèse. *J. Méd. Bordeaux*, 1954, **8**, 741-771.
84. Nichol A. C., Bactericidal action of Streptomycin mixtures *in vitro*. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1948, **69**, 477-478.
85. Paget M., Les antivitamines. *Bull. Soc. Pharm. Lille*, 1946, **2**, 1-12.
86. Planson, Prophylaxie des accidents cutanéo-muqueux dus à la chloromycétine et à l'auréomycine par le complexe B. *Caducée méd.*, 1951, **9**, 30.
87. Polonovski M., Pathologie chimique, 2 vol. Masson & C^ie^, édit., Paris, 1952.
88. Posternak, Rapports sur la chimie des cyclitols naturels. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1951, **33**, 1049.
89. Quivy A., Antibiotiques et coagulation plasmatique chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 1954.
90. Rabinowitz J. C., The vitamin B_6. XI : An improved method for essay of vitamin B_6 with *Streptococcus faecalis*. *J. biol. Chem.*, 1947, **169**, 631-642.
91. Renberg R., Merlin & Hoffmann A., Stéatorrhées consécutives à l'administration d'antibiotiques. *New Engl. J. Med.*, 1951, **245**, 328-331.
92. Renoux G. & Roux J., Bactériostase *in vitro* des *brucella* par la terramycine ou la streptomycine seules ou associées au dithioglycérol. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **80**, 680-683.
93. Rheingold J. J. & Spurling C. L., Chloramphénicol et anémie aplastique. *J. Amer. med. Ass.*, 1952, **149**, 1301-1304.
94. Rickels K., Ueber die wachstumsbeeinflussung von pathogenen keimen durch Vitamine. *Münch. Med. Wschr.*, 1954, **51**, 1510.
95. Sandmann F., Comportement de l'intestin dans le traitement par la chloromycétine. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1952, **17**, 55.
96. Saretт H. P., Effect of oral administration of streptomycin on urinary excretion of B vitamin in man. *J. Nutr.*, 1952, **47**, 275-287.
97. Segonne J., Recherches sur l'hydrazide de l'acide isonicotinique et quelques substances pyridiniques d'intérêt biologique. Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1955, n° 90. 1 vol., 143 p., impr. E. Drouillard, édit., Bordeaux.
98. Seligmann E., Virulence enhancement of *Candida albicans* by antibiotic and cortisone. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1953, **83**, 778-781.

99. Sharp J. L., The growth of *Candida albicans* during antibiotic therapy. *Lancet,* 1954, **266,** 390-392.
100. Tayeau F., Protéides et lipides dans le sérum sanguin. Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1944, n° 21. Impr. E. Drouillard, édit., Bordeaux.
101. Strahm A., Panthénol et chimiothérapie. *Zbl. gyn.,* 1953, **49,** 75.
102. Strahm A. & Wetzel H., Ueber der Einfluss von Bepanthen auf Penicillin und Sulfonamidresistente bacterienstämme. *Münch Med. Wschr.,* 1952, **38,** 1911-1916.
103. Temine M. P., Langues noires pileuses après pénicillino, auréomycino et sulfamidothérapies buccales. Soc. Derm. Syph., Marseille, 22 décembre 1951. *Bull. Soc. Derm.,* 1952, **59,** 211.
104. Tribe D. E., Bond J. M. & Osborne A. D., Response of cobalt deficient sheep to oral administrat of penicillin. *Nature,* 1954, **173,** 728.
105. Troupeau M. E. C., Vitamine C et maladie hémorragique. Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1942, n° 2. 1 vol., 92 p., impr. Bière, édit., Bordeaux.
106. Umbreit W. W., Mechanisms of antibacterial action. *Pharm. Rev.,* 1953, **5,** 275-284.
107. Van Lanen J. M. & Tanner F. W., Les vitamines dans les micro-organismes. Répartition et synthèse quantitative. *Vitam. and Horm.,* 1948, **6,** 163-224.
108. Victor A., Najjar & Barrett R., La synthèse des vitamines B par les bactéries intestinales. *Vitam. and Horm.,* 1945, **3,** 23.
109. Volini I. F., Schwartz & Coll., Modifications hématologiques au cours de l'administration de chloromycétine. *J. Lab. clin. Med.,* 1949, **24,** 1747.
110. Welsch M., Effets indésirables consécutifs à l'antibiothérapie. Causes et remèdes. *Rev. Méd., Liège,* 1954, **9,** 508.
111. Willeox, Syndrome anorectal et autres réactions bénignes de la terramycine. *Lancet,* 1951, **261,** 154-156.
112. Wolman B., Anémie aplastique mortelle après chloromycétine. *Brit. med. J.,* 1952, **4781,** 426-427.
113. Womach C. R. & Reiner C. B., Anémie aplastique mortelle due à la streptomycine. *Yearb. of drug therapy,* 1951, p. 223.
114. Woods J. W., Manning I. H. & Patterson C. N., Monilial infections complicating the therapeutic use of antibiotics. *J. Amer. med. Ass.,* 1951, **145,** 207-211.
115. Wooley D. W., Some aspects of Biochemical antagonism *in* « Currents in biochemical research »; Green, p. 357 (réf. 51).

116. Wooley D. W., A study of antimetabolites. J. Wiley & sons Inc., édit., N.-Y., 1952, 1 vol., 269 p.
117. X., Antibiotics and the intestinal flora. *Nutr. Rev.*, 1954, **12,** 244-247.
118. X., Exact relation between chemical structure and bacteriostatic activity of antibiotics, chemotherapeutics and germicids. *Med. Clin.*, 1952, **18,** 326-337.
119. Yoneda M. & Asano N., Competitive action of isonicotinic hydrazid and pyridoxal in the amino-acid decarboxylation of *Escherichia coli. Science,* 1953, **117,** 277-279.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Préface 1

Introduction 3

Plan de l'exposé 7

PREMIÈRE PARTIE

Antibiotiques et vitamines : opposition d'action.

Chapitre premier. — Antagonisme direct : l'icélomorphisme ou hypothèse biochimique d'action des antibiotiques sur les micro-organismes 11

Chapitre II. — Antagonisme indirect : avitaminose par antibiothérapie 23

I. — Rappel clinique des accidents causés par les antibiotiques, susceptibles d'être attribués à des troubles métaboliques liés à une avitaminose.. 24

a) Accidents sanguins 24

b) Accidents cutanés et muqueux..... 26

c) Manifestations de substitution de flore.... 30

II. — Théories mettant en rapport direct ces accidents secondaires avec des avitaminoses 32

III. — Arguments expérimentaux et cliniques pour ou contre ces hypothèses d'avitaminose 38

Pages

DEUXIÈME PARTIE

Antibiotiques et vitamines : similitude d'action.

Chapitre premier. — Revue générale des travaux relatifs a cette hypothèse 49

Chapitre II. — Expérimentations personnelles 57

Conclusions générales 75

Bibliographie 79

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, 3, place de la Victoire.